



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 350 239**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05770762 .2**

(96) Fecha de presentación : **08.07.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1771451**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2007**

(54) Título: **Bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo [3.2.0]heptano.**

(30) Prioridad: **23.07.2004 US 590677 P**

(73) Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES
Chad 0377/Ap6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.01.2011

(72) Inventor/es: **Breting, Jeffrey, M.;
Mellican, Sean, M.;
Zhang, Geoff, G.;
Willcox, David, R. y
Wayne, Greg, S.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.01.2011

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 350 239 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Descripción

Campo Técnico

[0001] La invención tiene que ver con la sal bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano en estado amorfo o en estado cristalino, y con procesos para preparar la sal.

Antecedentes de la Invención

[0002] (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano es un nuevo compuesto que demuestra utilidad para tratar el dolor y trastornos asociados con el receptor nicotínico de acetilcolina (nAchR).

[0003] El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano tiene la misma utilidad y tiene propiedades fisicoquímicas inesperadas, tales como alta cristalinidad, baja higroscopidad, alta estabilidad química, y se cree que existe como forma de cristal único.

[0004] WO 01/81347 describe compuestos diazabicíclicos y su uso para controlar la transmisión sináptica química en mamíferos.

[0005] El (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano y su uso para tratar el dolor y otros trastornos asociados con el receptor nicotínico de acetilcolina están descritos en WO 2004/106342.

Breve Descripción de los Dibujos

[0006] La Figura 1 es la isoterma de adsorción y desorción del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

La Figura 2 es la isoterma de adsorción y desorción del acetato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

La Figura 3 es la isoterma de adsorción y desorción del citrato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

La Figura 4 es la isoterma de adsorción y desorción del maleato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

La Figura 5 es la isoterma de adsorción y desorción del metanosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

La Figura 6 es la isoterma de adsorción y desorción del 4-metilbencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-

diazabiciclo[3.2.0]heptano.

La Figura 7 es la isoterma de adsorción y desorción del sulfato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

La Figura 8 es la isoterma de adsorción y desorción del (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

La Figura 9 es el difractograma de rayos X de polvo de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano amorofo.

La Figura 9A es el termograma por calorimetría de barrido diferencial del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

La Figura 10 es el difractograma de rayos X de polvo de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino, como se determinó a partir de los datos del cristal de celda única.

La Figura 10A muestra los termogramas por calorimetría de barrido diferencial del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino cuando se calentó a 1°C, 2°C, 5°C y 10°C.

20 Sumario de la Invención

[0007] La presente invención se refiere a la sal bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano en estado amorfo o en estado cristalino.

[0008] En otra forma de realización, la presente invención se refiere al bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino, con picos característicos en el modelo de difracción de rayos X de polvo, Figura 10, a valores de 2 theta de 8'8 ± 0'2, 11'8, 13'7, 15'1, 17'2, 18'5, 18'9, 20'6, 24'4, 24'7, y 27'4 ± 0'2.

[0009] En otra forma de realización, la presente invención se refiere al bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino sustancialmente puro, con picos característicos en el modelo de difracción de rayos X de polvo, Figura 10, a valores de 2 theta de 8'8 ± 0'2, 11'8, 13'7, 15'1, 17'2, 18'5, 18'9, 20'6, 24'4, 24'7, y 27'4 ± 0'2.

[0010] En otra forma de realización, la presente invención se refiere al

bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano amorfó, Figura 9.

[0011] En otra forma de realización, la presente invención se refiere al bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano amorfó sustancialmente puro.

[0012] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para preparar bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino.

[0013] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para preparar bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano amorfó.

Descripción Detallada de la Invención

[0014] Se condujo un cribado de polimorfos, con base termodinámica, con bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino. La sal bencenosulfonato fue suspendida en diferentes disolventes, incluyendo agua, etanol, acetonitrilo, metanol, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, 1,4-dioxano, cloroformo, piridina, nitrometano, PEG 400 y agua/metanol al 50/50 v/v. Después de tres meses, no se detectaron nuevas formas cristalinas. Por contraste, se descubrieron múltiples polimorfos para las sales sulfato, (L)-tartrato, y 4-metilbencenosulfonato. En particular, se aislaron/caracterizaron tres únicas formas cristalinas para la sal 4-metilbencenosulfonato, frente a solamente una para la sal bencenosulfonato. Esta diferencia entre las sales bencenosulfonato y 4-metilbencenosulfonato es inesperada, considerando las similitudes estructurales de los dos ácidos. La carencia de formas físicas diferentes es una ventaja para las operaciones de tratamiento químico y físico. Esto fue inesperado considerando que la mayoría de los sólidos orgánicos exhiben polimorfismo o pseudopolimorfismo tal como, por ejemplo, solvatos, hidratos, y formas desolvatadas.

[0015] El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino es una sal superior a las otras sales de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, basado en propiedades fisicoquímicas tales como la alta cristalinidad de la sal cristalina, la baja higroscopidad, la alta estabilidad química, y no tiene polimorfismos

conocidos. No se esperaba esto considerando que otras sales mostraron propiedades desfavorables relacionadas con la cristalinidad, la higroscopiedad, la estabilidad y el polimorfismo.

[0016] El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano existe como sólido amorfó, mostrado en la Figura 9, o como sólido cristalino caracterizado por el modelo de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 10. Se han determinado los parámetros cristalográficos de la celda unitaria del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, teniendo los parámetros siguientes: a es 8'4 Å; b es 12'5 Å; y c es 16'9 Å, o más exactamente, donde a es 8'391(1) Å; b es 12'488(2) Å; y c es 16'949(2) Å. Para proporcionar un volumen de la celda de 1.775 Å³, o más exactamente 1.775'9(3) Å³, en donde a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina. La sal cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico P2₁2₁2₁.

[0017] Se comprende que el sólido cristalino de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano pueda ser identificado por los picos característicos en su modelo de difracción de rayos X de polvo. Un especializado en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido cristalino de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano mediante tan sólo un pico característico en el modelo de difracción de rayos X de polvo.

[0018] El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino experimenta la descomposición iniciada fundiendo a 225°C. En la Figura 10A se muestra la descomposición/fusión del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino.

[0019] El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino demostró menor higroscopiedad con respecto a otras sales tales como el acetato, citrato, maleato, metanosulfonato, 4-metilbencenosulfonato y sulfato, como se muestra por las Figuras 1-7.

[0020] El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino fue ensayado para su estabilidad en estado sólido a 40°C en la oscuridad, a 75% de humedad relativa. Los resultados en la Tabla 1 demuestran la estabilidad química del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-

diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino, en estado sólido, durante un periodo de 12 semanas.

Tabla 1

75% HR, 40°C, oscuridad	% que permanece
Semana 0	99'72 ± 0'56
Semana 1	100'66 ± 0'51
Semana 2	99'47 ± 1'72
Semana 4	100'22 ± 0'59
Semana 6	100'53 ± 0'20
Semana 8	100'93 ± 0'37
Semana 12	100'84 ± 0'47

5

[0021] Aparte de demostrar la beneficiosa estabilidad en estado sólido cuando se expuso al calor, la sal bencenosulfonato también demostró una beneficiosa estabilidad química cuando se expuso a la luz, esto es, la fotosensibilidad, así:

10

Luz	Recuperación (%)
Luz visible	99'59 ± 0'69
Luz UV+visible	100'25 ± 0'39

La sal bencenosulfonato también tiene velocidades de disolución intrínseca, altas y relativamente independientes del pH, a 37°C: pH 1'0, 8'5 mg/min-cm²; pH 6'8, 10'1 mg/min-cm².

15

[0022] Como se utiliza aquí, el término “sustancialmente puro”, cuando se utiliza en referencia a la sal bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, se refiere a esa sal que es mayor de aproximadamente el 90% pura. La forma cristalina del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano no contiene más de aproximadamente el 10% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, tal como las formas amorfa, solvatada, formas no solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero. Más preferiblemente, el término “sustancialmente puro” se refiere a un bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-

20

25

diazabiciclo[3.2.0]heptano que sea mayor de aproximadamente el 95% puro. En tal forma, el bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano no contiene más de aproximadamente el 5% de cualquier otro compuesto y, en particular, de cualquier otra forma de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, tal como las formas amorfa, solvatada, formas no solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero. Incluso más preferible, el término “sustancialmente puro” se refiere a un bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano que sea mayor de aproximadamente el 97% puro. En tal sal, el bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano contiene no más del 3% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más del 3% de cualquier otra forma de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, tal como las formas amorfa, solvatada, formas no solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero.

[0023] Todavía incluso más preferible, el término “sustancialmente puro” se refiere a un bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano que sea mayor de aproximadamente el 99% puro. El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano contiene no más de aproximadamente el 1% de cualquier otro compuesto y, en particular, de cualquier otra forma de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, tal como las formas amorfa, solvatada, formas no solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero.

[0024] El análisis por difracción de rayos X de polvo (PXRD) de muestras fue conducido de la manera siguiente. Se prepararon muestras para análisis por difracción de rayos X extendiendo el polvo de muestra (molido hasta un polvo fino con mortero y mano, o con platinas de vidrio de microscopio para muestras en cantidad limitada) en una capa delgada sobre el soporte de muestras, y alisando suavemente la muestra con una platina de microscopio. Las muestras fueron aplicadas en una de tres configuraciones: soporte circular para ganeles, placa de cuarzo con fondo cero, montaje para fase caliente (montaje similar a una placa con fondo cero). Se recolectaron modelos de difracción utilizando un difractómetro Inel G3000 equipado con un monocromador de germanio de haz incidente, para proporcionar radiación Cu-

K_{α1}. El generador de rayos X fue accionado a un voltaje de 40 kV y una corriente de 30 mA. El Inel G3000 está equipado con un detector sensible a la posición, que monitoriza simultáneamente todos los datos de difracción. El detector fue calibrado recogiendo el haz directo atenuado durante siete segundos, en intervalos de 1 grado a lo largo de un intervalo 2-theta de 90 grados. La calibración se comprobó frente a un estándar de referencia de la posición de la línea de silicio (NIST 640c). Las muestras se pusieron en un soporte de aluminio para muestras y se nivelaron con una platina de vidrio.

[0025] Alternativamente, la difracción de rayos X de polvo se puede realizar utilizando un difractómetro Rigaku Miniflex (30 kV y 15 mA; fuente de rayos X: Cu; Intervalo: 2'00-40'00° 2 theta; Frecuencia de barrido: 1 grado/minuto).

[0026] Las posiciones de los picos característicos del modelo de difracción de rayos X de polvo son reportados para las sales en términos de posiciones angulares (2 theta) con una variabilidad permisible de $\pm 0'2^\circ$. La variabilidad permisible está especificada en la Farmacopea U.S.P., páginas 1.843-1.844 (1995). Se pretende utilizar la variabilidad del $\pm 0'1^\circ$ cuando se comparan dos modelos de difracción de rayos X de polvo. En la práctica, si un pico de modelo de difracción de un modelo se le asigna un intervalo de posiciones angulares (2 theta), que es la posición $\pm 0'2^\circ$ del pico medida, y un pico de modelo de difracción de otro modelo se le asigna un intervalo de posiciones angulares (2 theta), que es la posición $\pm 0'2^\circ$ del pico medida, y si aquellos intervalos de posiciones de los picos se solapan, entonces se considera que los dos picos tienen la misma posición angular (2 theta). Por ejemplo, si se determina que un pico del modelo de difracción de un modelo tiene una posición de pico de 5'20°, con fines de comparación la variabilidad permisible acepta que el pico sea asignado a una posición en el intervalo de 5'00°-5'40°. Si se determina que un pico de comparación del otro modelo de difracción tiene una posición de pico asignada a una posición en el intervalo de 5'15°-5'55°. Debido a que se solapa entre los dos intervalos de las posiciones de los picos (esto es, 5'00°-5'40° y 5'15°-5'55°), se considera que los dos picos a comparar tienen la misma posición angular (2 theta).

[0027] Se condujo el análisis por difracción de rayos X de cristal único de la siguiente manera. Se prepararon muestras para análisis por difracción de rayos X fijando cristales únicos seleccionados a clavijas de vidrio con adhesivo

5

10

15

20

25

30

35

epoxi. Se recogieron datos de difracción de rayos X utilizando un sistema Bruker SMART con un detector de área APEX (50 kV y 40 mA; fuente de rayos X: Mo). Se recogieron datos a -90°C.

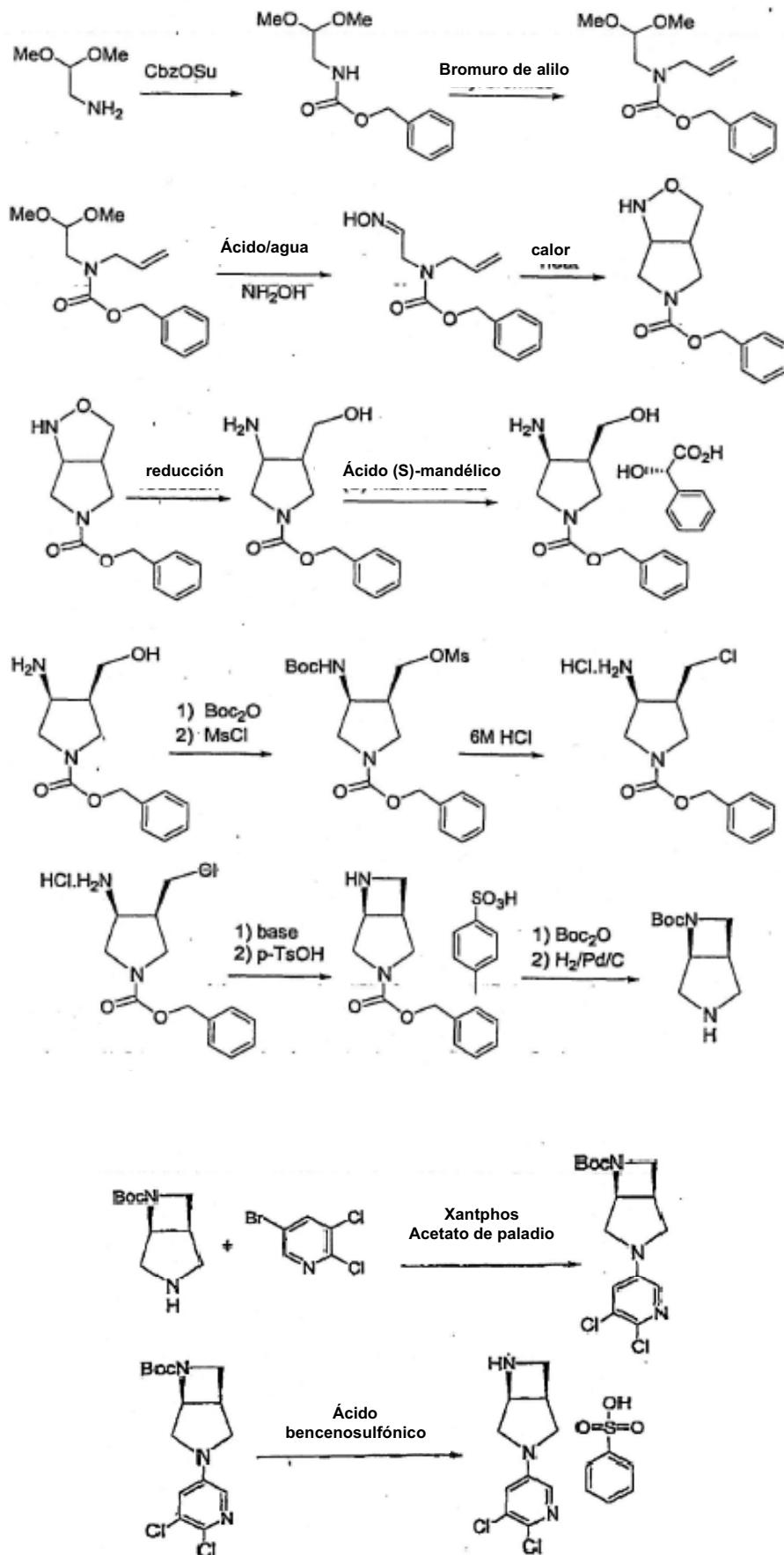
[0028] Se recolectaron isotermas de humedad relativa utilizando un Analizador de Absorción de Vapor Simétrica VTI SGA-100. Al sistema se le añaden aproximadamente 2 a 30 mg de muestra. La humedad relativa es mantenida constante en cada etapa, hasta que se consigue un equilibrio de peso constante, o un máximo de seis horas por etapa.

[0029] Se utilizó un DSC Q1000 de TA Instruments para determinar las propiedades de fusión de los compuestos. Las muestras fueron calentadas a 5 ó 10°C/min, desde aproximadamente temperatura ambiente hasta más allá de la temperatura de descomposición. Se analizaron los datos utilizando el software Universal Analysis de TA Instruments.

[0030] El análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de las muestras fue conducido de la siguiente manera. Un calorímetro de barrido diferencial, modelo Q1000, de TA Instruments, utilizando un software estándar para identificar el comienzo de la fusión. Los parámetros del análisis fueron: 1-3 mg de peso de muestra, colocada en una cazoleta de aluminio, y cerrada después de que se hiciera un orificio en la tapa: velocidad de calentamiento, 10°C/minuto. La materia amorfica fue pesada en una cazoleta de alta presión de acero inoxidables, y cerrada en una caja seca. La velocidad de calentamiento fue 20°C/minuto.

[0031] En el Esquema 1, abajo, se muestra un proceso para preparar bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, el cual no es una forma de realización de la presente invención.

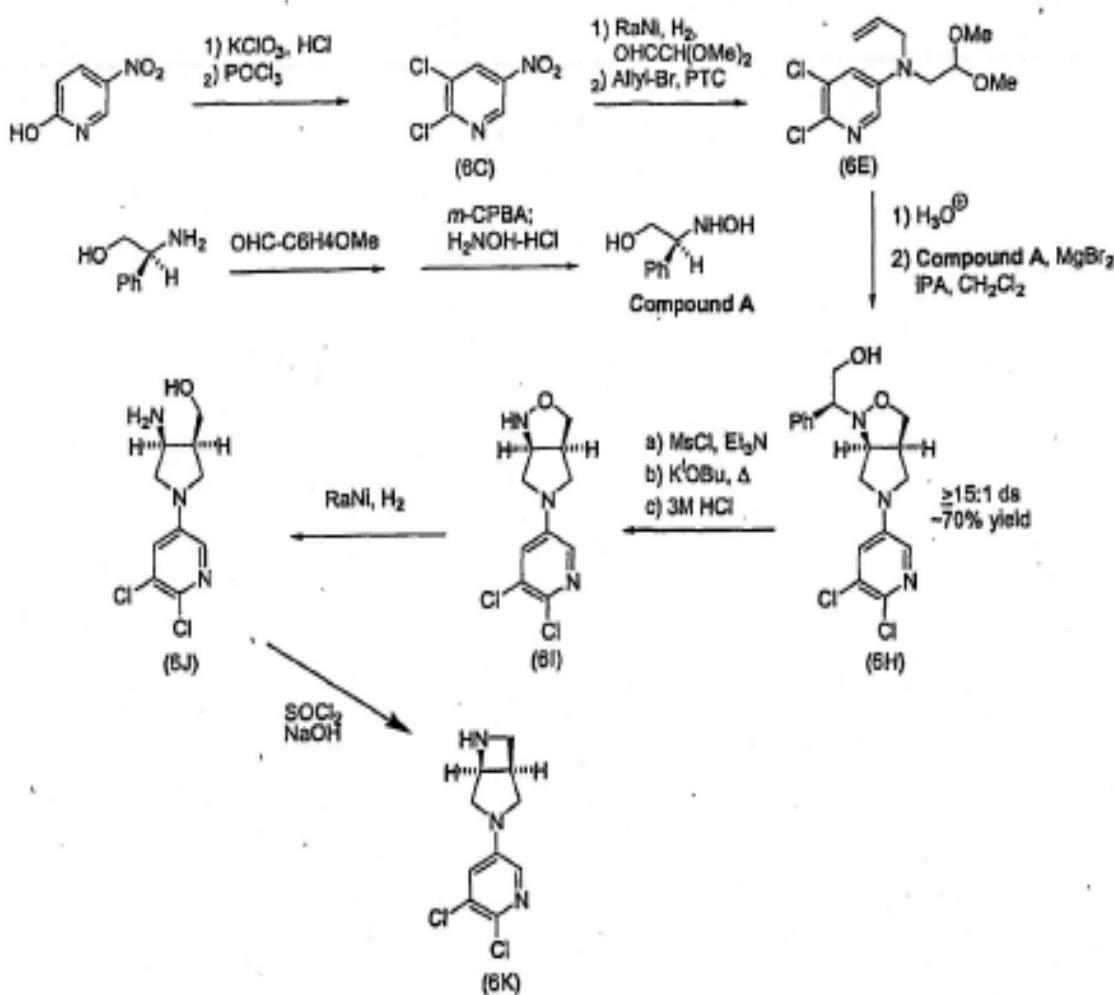
Esquema 1



[0032] Alternativamente, el bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano se puede preparar cristalizando la sal bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano a partir de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano. En el Esquema 2 se muestra un proceso para preparar (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, el cual no es una forma de realización de la presente invención.

Esquema 2

10



15

[0033] Como se muestra en el Esquema 2, el tratamiento secuencial de 2-hidroxi-5-nitropiridina con clorato potásico, bajo condiciones de calentamiento, proporciona 3-cloro-2-hidroxi-5-nitropiridina, la cual, cuando es tratada adicionalmente con oxicloruro de fósforo bajo condiciones de calentamiento, proporciona 2,3-dicloro-5-nitropiridina. El compuesto que

contiene nitrógeno, cuando es tratada con las condiciones reductoras de níquel Raney y 40 psi de hidrógeno, proporciona la amina, la cual, cuando es tratada además con glioal-1,2-dimetil acetal en presencia de níquel Raney, bajo condiciones de calentamiento, proporciona (5,6-dicloropiridin-3-il)-(2,2-dimetoxietil)amina. La amina, cuando es tratada con bromuro de alilo y cloruro de metiltributilamonio en una mezcla de metil terc-butil éter e hidróxido sódico acuoso al 50%, proporciona alil-(5,6-dicloropiridin-3-il)-(2,2-dimetoxietil)amina (Compuesto 6E).

[0034] La síntesis del compuesto de fórmula A, en donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con grupos tales como alquilo, alcoxi o halo, se puede lograr conforme a la ruta siguiente. (S)-fenilglicinol (o una versión sustituida), cuando es tratado con p-anisaldehído en metil terc-butil éter, bajo condiciones de reflujo y con una trampa Dean-Stark, seguido por enfriamiento a 0°C, diluyendo con un disolvente tal como tetrahidrofurano y tratando con ácido m-cloroperoxibenzoico e hidroxilamina, proporciona los compuestos de fórmula A.

[0035] El tratamiento del Compuesto 6E con un ácido tal como ácido clorhídrico, bajo condiciones de enfriamiento, proporciona (alil-(5,6-dicloropiridin-3-il)-amino)-acetaldehído que, cuando se trata con 2-(S)-hidroxiamino-2-fenil-etanol y bromuro de magnesio en un disolvente tal como alcohol isopropílico, proporciona (3S,4S)-2-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-hexahidropirrolo[3,4-c]isoxazol-1-il]-2-(2'S)-fenil-etanol (Compuesto 6H). El Compuesto 6H, cuando se trata con cloruro de metanosulfonilo para generar el mesilato, que luego es tratado con terc-butóxido sódico seguido por un desarrollo ácido, proporciona (3S,4S)-5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-hexahidropirrolo[3,4-c]isoxazol (Compuesto 6I). El tratamiento del Compuesto 6I con níquel Raney y 40 psi de hidrógeno, en una mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua, proporciona (3S,4S)-[4-amino-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)-pirrolidin-il]-metanol (Compuesto 6J). El tratamiento del Compuesto 6J con cloruro de tionilo y N-metilpirrolidinona, bajo condiciones de calentamiento en 1,2-dimetoxietano, seguido por tratamiento con hidróxido sódico u otra base similar, proporciona (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (Compuesto 6K).

[0036] Los grupos hidroxilo descritos en los procesos pueden ser transformados en un grupo saliente cuando sea necesario durante la síntesis

de otros compuestos descritos, o cuando se necesite según un especializado en la técnica, para favorecer la transformación en otros grupos funcionales. Algunos de los métodos contemplados incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de alcoholes con reactivos tales como cloruro de metanosulfonilo, 5 cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de tionilo, anhídrido de metanosulfonilo, anhídrido de trifluorometanosulfonilo. Estas transformaciones se pueden realizar en presencia de una base en un disolvente tal como, pero no se limitan a, tetrahidrofurano o diclorometano. Las bases típicas útiles para esta transformación incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, N-metilmorfolina, etil diisopropilamina y esas conocidas por un especializado en la técnica.

10 [0037] Conforme a la presente invención, para preparar bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptano se puede disolver (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptano en un disolvente, preferentemente a 15 aproximadamente temperatura ambiente, que para el propósito de esta solicitud es 25°C. Preferentemente, el disolvente es un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. El disolvente se puede utilizar sólo o como mezcla de disolventes apropiados, y puede contener, pero no se necesita, hasta un 50% de agua. Un ejemplo de una mezcla de disolventes 20 preferida es 95% de etanol /5% de metanol.

[0038] Ácido bencenosulfónico disuelto en un disolvente es hecho reaccionar con (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptano para preparar la sal bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptano. Generalmente, se hacen reaccionar desde 25 aproximadamente 0'7 hasta aproximadamente 1'5 moles de ácido bencenosulfónico con un mol de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptano. Preferentemente, se utilizan unos 1'1 moles de ácido bencenosulfónico. El ácido bencenosulfónico puede ser disuelto en cualquier disolvente adecuado para disolver (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptano. El disolvente puede ser el mismo o diferente del disolvente utilizado para disolver el (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabaciclo[3.2.0]heptano, pero preferiblemente los sistemas de disolventes son miscibles.

35 [0039] A la mezcla de reacción o compuesto líquido con la solución de

ácido bencenosulfónico se pueden añadir cristales de siembra de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano para facilitar la preparación de la sal bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano. Preferiblemente, la solución de ácido bencenosulfónico, con o sin cristales de siembra de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, es añadida lentamente al (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano para permitir la cristalización.

[0040] El proceso para preparar la sal bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano puede ser entendido mejor en relación con los Ejemplos siguientes, los cuales son pretendidos como ilustración de los compuestos y métodos de la invención.

15

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

[0041] (1S,5S)-3-(5,6-Dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (500 mg) en 1-propanol (10 ml) fue filtrado a través de un filtro de jeringa de 0'2 micrones, agitado a temperatura ambiente, y tratado con una solución de ácido bencenosulfónico (324 mg) en 1-propanol (2 ml). Después de aproximadamente 1 minuto, empezaron a precipitar sólidos. El compuesto líquido resultante fue agitado a temperatura ambiente durante 30 minutos y filtrado. La pasta húmeda fue lavada con 1-propanol (1 ml) y secada durante la noche en un horno de vacío a 50°C, para proporcionar el compuesto del título, el cual no es una forma de realización de la presente invención, como sólido blanco (622 mg). RMN-¹H (DMSO, 400 MHz) δ 2'98 (dd, J = 10, 6 Hz, 1H), 3'10 (dd, J = 13, 5 Hz, 1H), 3'38 (m, 1H), 3'56 (dd, J = 11, 5 Hz, 1H), 3'89 (d, J = 11 Hz, 1H), 4'06-4'12 (m, 1H), 4'94 (m, 1H), 7'30 (m, 3H), 7'53 (d, J = 3 Hz, 1H), 7'58 (m, 2H), 7'95 (d, J = 3 Hz, 1H), 8'78 (ancho, 1H).

Ejemplo 2

Bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-

35

diazabiciclo[3.2.0]heptano

[0042] Se trató (1R,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (642 mg) en 1-propanol (8 ml) con ácido bencenosulfónico (516 mg), y se calentó a 75°C con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada, y la pasta húmeda fue desecada en un horno de vacío a 50°C, para producir 292 mg del compuesto del título, el cual no es una forma de realización de la presente invención.

[0043] RMN-¹H (DMSO, 400 MHz) δ 2'99 (dd, J = 10, 6 Hz, 1H), 3'09 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H), 3'39 (m, 1H), 3'56 (m, 1H), 3'89 (d, J = 11 Hz, 1H), 4'05-4'11 (m, 1H), 4'94 (m, 1H), 7'29 (m, 3H), 7'55 (d, J = 3 Hz, 1H), 7'58 (m, 2H), 7'97 (d, J = 3 Hz, 1H), 8'80 (ancho, 1H).

Datos de RMN en estado sólido:

[0044]

Frecuencia ppm	Intensidad
213'9	41'9
202'2	29'0
198'3	41'9
195'1	38'4
144'3	240
135'0	115'1
132'5	139'2
128'6	191'6
125'3	202'0
74'7	33'2
64'5	116'4
59'2	38'8
50'3	123'7
36'5	103'3

15

Ejemplo 3

Bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (amorfo)

[0045] Se disolvió bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (3'0 g) en agua (200 ml), y 30 ml de esta solución fueron filtrados a través de un filtro de jeringa de 0'45 micrones. Se liofilizó el filtrado para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco

(450 mg). No se observó birrefringencia bajo el microscopio. En el aislamiento de la materia, se mantuvo un entorno seco. Alternativamente, se disuelven aproximadamente 0'5 g de la sal besilato en aproximadamente 50 ml de agua. La mezcla fue agitada hasta que se disolvió completamente. La solución se filtró a través de un filtro de 0'2 µm. Se liofilizó la solución y se transfirió a una atmósfera seca inmediatamente al término de la liofilización.

Ejemplo 4

Bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-
diazabiciclo[3.2.0]heptano

10 Ejemplo 4A (comparativo): 2,2-Dimetoxietilcarbamato de bencilo

[0046] Se cargó N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (74'5 kg) en un reactor de 200 galones, seguido por tolueno (235'1 kg). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se enfrió a 5°C. En el reactor se cargó lentamente, durante un periodo de 1 hora, una solución de aminoacetaldehído dimetilacetal (30 kg) y trietilamina (28'9 kg) en tolueno (26'1 kg), manteniendo mientras la temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a 20°C hasta que quedase no más del 1% de CbzOSu, como se determinó mediante HPLC. Se cargó agua (150 kg) en el reactor, y se agitó el contenido del reactor durante 15 minutos. Se separaron las capas, y la capa orgánica fue lavada con cloruro amónico al 5% (2x151 kg), seguido por un lavado con agua (150 kg). Para la etapa siguiente, el producto se tomó como solución, sin aislamiento.

25 Ejemplo 4B (comparativo): alil(2,2-dimetoxietil)carbamato de bencilo

[0047] En un reactor de 200 galones se cargó la solución de Ejemplo 4A en tolueno (343 kg), seguido por la adición de bromuro de alilo (41'5 kg) y cloruro de metiltributilamonio (8'3 kg). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se enfrió a 16°C y se trató lentamente, durante 1 hora, con solución de NaOH al 50% (296'9 kg), manteniendo mientras la temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que quedara no más del 1% de 1, como se determinó mediante HPLC. Se dejó que la mezcla se asentara, y se separaron las capas. La capa orgánica fue lavada con solución de tampón fosfato hecha de 10 mM KH₂PO₄ y 10 mM K₂HPO₄ (2x260 kg), seguido por un lavado con agua (256 kg).

Ejemplo 4C (comparativo): alil[2-(hidroxiimino)etil]carbamato de bencilo (3)

[0048] En un reactor de vidrio de 200 galones se cargó la solución de Ejemplo 4B (364'6 kg), y se extrajo el tolueno mediante destilación realizada a vacío y a una temperatura interna por debajo de 70°C. El contenido del reactor se enfrió a 23°C y se añadió ácido fórmico (172 kg) seguido por agua (15'1 kg). El contenido del reactor se agitó a temperatura ambiente hasta que hubiera menos del 1% de materia de partida sobrante, como se determinó mediante GC. Se enfrió el contenido del reactor a 5°C, y se cargo lentamente al reactor, durante 45 minutos, una solución acuosa de NH₂OH al 50% (34'5 kg). El contenido del reactor se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumiera la materia de partida, como se determinó mediante GC. Se cargó agua (292 kg) al reactor, seguido por la adición de n-pentanol (148 kg). Se agitó el contenido del reactor durante 15 minutos. Se separaron las capas y la capa acuosa del fondo fue extraída nuevamente con n-pentanol (148 kg). Las capas de n-pentanol fueron combinadas y enfriadas a 5°C. Se ajustó el pH de la capa de n-pentanol a 8'5 con solución de NaOH al 25% (244 kg), manteniendo la temperatura interna por debajo de 35°C. Se separaron las capas, y la capa de n-pentanol se lavó con solución de CINa al 25% (262 kg). Se recogió la capa orgánica y se destiló a vacío, a una temperatura menor de 85°C. No se aisló el producto, y se tomó para la etapa siguiente como solución.

Ejemplo 4D (comparativo): (cis)-2,2-dimetilhexahidropirrolo[3,4-d][1,3]oxazina-6(4H)-carboxilato de bencilo

[0049] En un reactor revestido de vidrio de 200 galones, equipado con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura y tubo de entrada de nitrógeno, se cargó una solución de Ejemplo 4C en n-pentanol (25'2% en peso). Cada barril fue aclarado con 10 ± 5 kg de pentanol. Al reactor se cargó n-pentanol (363 kg), y el contenido del reactor se calentó a 133°C-135°C durante 13 horas. Luego, se enfrió el contenido del reactor por debajo de 50°C. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y transferida después a barriles tarados revestidos con polietileno. No se aisló el producto, y se tomó para la etapa siguiente como solución.

Ejemplo 4E (comparativo): (cis)-3-amino-4-(hidroximetil)-1-pirrolidincarboxilato de bencilo

[0050] Un reactor, que había sido purgado a presión con nitrógeno tres veces, fue cargado con níquel Raney (6'2 kg, 25% en peso). Un segundo reactor fue cargado con etanol (30 kg), y después el reactor fue purgado a presión con nitrógeno tres veces. El contenido del reactor fue transferido al primer reactor conteniendo el níquel Raney. El reactor conteniendo la mezcla fue purgado a presión con nitrógeno tres veces. Se puso en marcha el agitador del primer reactor, teniendo cuidado de no salpicar la solución. En el segundo reactor se cargó n-pentanol (298'7 kg) conteniendo (cis)-2,2-dimetilhexahidropirrolo[3,4-d][1,3]oxazina-6(4H)-carboxilato de bencilo (24'9 kg), y cada barril fue aclarado con 5 kg de etanol. El reactor fue purgado a presión con nitrógeno tres veces. La solución en n-pentanol de (cis)-2,2-dimetilhexahidropirrolo[3,4-d][1,3]oxazina-6(4H)-carboxilato de bencilo fue transferida al reactor conteniendo el catalizador, y el reactor fue purgado a presión con nitrógeno tres veces. Después se añadió etanol (21 kg), y el reactor purgado a presión con nitrógeno tres veces. Se ajustó la temperatura interna del reactor a $25 \pm 5^\circ\text{C}$, y se purgó a presión con hidrógeno tres veces. La solución fue hidrogenada a aproximadamente 40-60 psig durante 4 horas, manteniendo mientras una temperatura interna de $25 \pm 15^\circ\text{C}$. Al término de la reacción, se filtró el contenido del reactor a través de una ayuda de filtro para eliminar el catalizador, y se recogió la solución en barriles revestidos con polietileno. No se aisló el producto, y se tomó para la etapa siguiente como solución.

Ejemplo 4F (comparativo): (cis)-3-amino-4-(hidroximetil)-1-pirrolidincarboxilato de bencilo (S)-mandelato

[0051] En un reactor revestido de vidrio, equipado con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura y tubo de entrada de nitrógeno, se cargó una solución de Ejemplo 4E en n-pentanol/etanol. El contenido del reactor fue destilado a vacío, con una temperatura de camisa de no más de 85°C , hasta un volumen de 400 l. Después se ajustó la temperatura interna a 25°C , se cargó n-pentanol (166'2 kg) al reactor, seguido por ácido (S)-mandélico (17'0 kg). Se ajustó la temperatura interna del reactor a 75°C . Luego, la temperatura interna del reactor fue ajustada a 60°C , en cuyo momento se añadieron cristales de siembra (250 g) al reactor. El contenido del reactor se agitó a una temperatura interna de $60 \pm 5^\circ\text{C}$, durante no menos de 3

horas. La temperatura interna del reactor fue reducida a 25°C a una velocidad de 5°C por hora, y después se agitó el contenido del reactor a 25°C durante no menos de 6 horas. Se filtró el contenido del reactor, y la pasta húmeda se lavó con n-pentanol (50 kg). Después de que la pasta húmeda fuese secada por soplado con nitrógeno durante al menos 4 horas, el sólido obtenido fue secado durante al menos 24 horas en un secador de bandejas de Hastelloy, con vacío a 55°C y purga de nitrógeno, para proporcionar 27'7 kg (38%) de compuesto del título con > 99% de pureza y 96% de exceso diastomérico.

10 Ejemplo 4G (comparativo): (3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(hidroximetil)-1-pirrolidincarboxilato de bencilo
[0052] En un reactor revestido de vidrio se cargó Ejemplo 4F (13'3 kg). El reactor fue evacuado y purgado tres veces con nitrógeno. Se cargó acetato de etilo (89'9 kg), y se ajustó la temperatura interna a 25°C. A este compuesto líquido se le cargó una solución al 50% en peso de carbonato potásico acuoso (73 kg). A la suspensión con agitación se le cargó una solución de dicarbonato de di-terc-butilo [9'4 kg en acetato de etilo (44'2 kg)]. La mezcla de reacción fue apagada con N,N-dimetiletilendiamina (0'55 kg), seguido por la adición de acetato de etilo (85'8 kg) y agua (66 kg). Después de separar las capas, la capa orgánica fue lavada con una solución de tampón fosfato potásico (28'4 kg). La solución tampón fue fabricada utilizando 13'3 g de fosfato potásico monobásico y 50'8 g de fosfato potásico dibásico por kilogramo de agua. Se repitió el lavado hasta que el pH de la solución acuosa después del lavado fuese menor de 8'0. La capa orgánica fue lavada con una solución al 20% en peso de cloruro sódico (75 kg). Se destiló a vacío la solución de acetato de etilo, a una temperatura de camisa de no más de 50°C, manteniendo el volumen interno a aproximadamente 100 litros. Se continuó la destilación, manteniendo el mismo volumen hasta que se hubieron cargado y destilado 200 ± 10 kg de éter dimetílico de etilenglicol. El compuesto líquido producto fue utilizado inmediatamente en la etapa siguiente.

30 Ejemplo 4H (comparativo): (3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-{{(metilsulfonil)oxi]metil}-1-pirrolidincarboxilato de bencilo
[0053] Al compuesto líquido de Ejemplo 4G en éter dimetílico de etilenglicol (DME) se le cargó trietilamina (7'5 kg). Se ajustó la temperatura a -

10°C, manteniendo la temperatura interna a no más de 5°C, y se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (5'8 kg). Continuó el almacenamiento, y se muestreó la reacción después de 30 minutos de la terminación. Una vez que se consideró que la reacción estaba consumada, se ejecutó 5 inmediatamente la etapa siguiente.

Ejemplo 4I (comparativo): (3S,4S)-3-(amino)-4-clorometil-1-pirrolidincarboxilato de bencilo clorhidrato

[0054] En un reactor revestido de vidrio se cargó una solución de ClH 6M (60 kg), y se ajustó la temperatura interna a 10°C. Al reactor se añadió la solución de Ejemplo 4H en DME, manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. Se utilizó DME (20 kg) para enjuagar cualquier solución residual de Ejemplo 4H. Luego, se calentó la mezcla de reacción hasta una temperatura interna de 40°C, y se mezcló durante no menos de 2 horas. La mezcla de reacción fue agitada a 40°C hasta su acabado. El producto se utilizó 10 inmediatamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 4J (comparativo): (1S,5S)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-3-carboxilato de bencilo 4-metilbencenosulfonato

[0055] Manteniendo mientras la temperatura interna a no más de 20°C, se ajustó el pH de la solución ácida de Ejemplo 4I a 5'5, utilizando solución de hidróxido sódico al 50% en peso (45'3 kg). El DME restante fue separado por destilación, utilizando una temperatura de camisa de 45°C hasta que el volumen del granel fuese aproximadamente 150 l. En este estado, se añadió 20 etanol (30 kg), y se ajustó el pH a 12'4 utilizando hidróxido sódico al 50% en peso (10'1 kg), manteniendo mientras la temperatura interna a menos de 60°C. A continuación del ajuste de pH, se ajustó la temperatura interna a 55°C, y se agitó la reacción a 55°C hasta su acabado. Durante la reacción, se añadió más hidróxido sódico al 50% en peso (2'1 kg) para mantener el pH entre 12-13. Se enfrió la mezcla de reacción a 30°C, y después se destiló a vacío con una temperatura interna de 50°C, hasta un volumen de aproximadamente 150 litros. Luego se añadieron agua (60 kg) y acetato isopropílico (96 kg), y se ajustó el pH a 12-13 con hidróxido sódico al 50% en peso (7'5 kg). Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con más acetato isopropílico 25 (50 kg). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con una 30

solución al 20% en peso de cloruro sódico (67'5 kg). La solución de acetato isopropílico fue destilada a vacío, con la temperatura de camisa por debajo de 50°C, hasta un volumen de aproximadamente 50 litros. Se añadió acetato isopropílico (110 kg) y continuó la destilación hasta que se determinó que el contenido de agua era lo suficientemente bajo. Al reactor se cargó ácido p-toluensulfónico (5'3 kg; 1'1 equivalentes), seguido por acetato de etilo (26'1 kg). Se ajustó la temperatura interna a 50°C. La solución de acetato isopropílico libre de base fue después filtrada hacia la solución de ácido p-toluensulfónico, seguido por la adición de cristales de siembra (120 g). La mezcla de reacción fue agitada a 50°C durante 30 minutos y enfriada a 20°C, a 10°C por hora. Se filtró el compuesto líquido, y las paredes del reactor y la pasta húmeda fueron aclaradas después con acetato isopropílico (40 kg). Se cargó de nuevo la pasta húmeda al reactor, seguido por acetato de etilo (91 kg). El compuesto líquido resultante fue agitado a 50°C durante 1 hora, enfriado a temperatura ambiente, filtrado, y el sólido obtenido secado en un horno de vacío a 50°C hasta sequedad, para proporcionar 10'1 kg de compuesto del título, correspondiendo a un rendimiento del 76% a partir de Ejemplo 4F. La materia era un 98% pura, como se determinó mediante HPLC.

Ejemplo 4K (comparativo): 6-terc-butil-(1R,5S)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-3,6-dicarboxilato de 3-bencilo

[0056] En un reactor revestido de vidrio, equipado con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura y tubo de entrada de nitrógeno, se cargaron tolueno (125'5 kg) y Ejemplo 4J (18'0 kg). La mezcla se agitó durante no menos de 10 minutos, y se trató con una solución acuosa de carbonato potásico al 15% en peso (330 kg). Se ajustó la temperatura interna a 20°C, manteniendo la temperatura interna a menos de 30°C. Se añadió una solución fría (15°C) de dicarbonato de di-terc-butilo (12'1 kg) en tolueno (25 kg), seguido por un aclarado con tolueno (10 kg). Después de que la adición fuese acabada, se ajustó la temperatura a 25°C y se agitó la mezcla hasta que la reacción se terminó. Se separaron las capas, y la capa orgánica fue apagada con N,N-dimetiletilendiamina (1'3 kg). La mezcla se lavó cuatro veces con una solución al 5% en peso de cloruro amónico acuoso (200 kg). Luego, la capa orgánica fue lavada con una solución al 10% en peso de cloruro sódico acuoso (200 kg). No se aisló el producto, sino que se utilizó como solución en

la etapa siguiente.

Ejemplo 4L (comparativo): (1R,5S)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo

5 [0057] En un reactor que había sido purgado a presión tres veces con nitrógeno se cargó paladio sobre carbono al 5% (2'9 kg). A continuación de la carga del catalizador, el reactor fue nuevamente purgado a presión con nitrógeno. En un segundo reactor se cargó la solución de Ejemplo 4K en tolueno (200'4 kg), seguido por un aclarado con etanol (5 kg por barril).

10 15 Después, el reactor fue purgado a presión tres veces con nitrógeno. Se cargó más etanol (95'2 kg), seguido por una purga a presión con nitrógeno. Luego, esta mezcla fue transferida al reactor conteniendo el catalizador. El reactor fue purgado a presión tres veces con nitrógeno, y se ajustó la temperatura interna a 25°C. Despues, fue purgado a presión tres veces con hidrógeno, y la solución fue hidrogenada durante 2 horas a 40 psig manteniendo la temperatura interna a 25°C. El reactor fue purgado a presión tres veces con hidrógeno, y se hidrogenó la reacción durante no menos de 1 hora a 40 psig, manteniendo la temperatura interna a 25°C. Se filtró la reacción con un filtro de presión equipado con 2 papeles de filtro, ayuda de filtro (5 kg) y dos filtros de seguridad, un filtro de seis paquetes y un Cuno en línea. La solución ensayo fue destilada a vacío con una temperatura de camisa de no más de 60°C, hasta un volumen de aproximadamente 60 litros. Se añadió tolueno (332'5 kg) y continuó la destilación hasta que la solución tuviese niveles aceptables de etanol y agua. La solución se transfirió a un recipiente de presión tarado, proporcionando 23'8 kg de solución que corresponden a 6'85 kg (77%) de compuesto del título.

20 25

Ejemplo 4M (comparativo): (1R,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo

30 [0058] Un reactor de 30 galones se cargó con 3-bromo-5,6-dicloropiridina (4'7 kg), Xantphos (499 g), y acetato de paladio (79 g). El reactor fue purgado a presión tres veces. Hacia el interior del reactor se filtró (1R,5S)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (3'43 kg) en tolueno (21'4 kg). Todas las líneas fueron aclaradas después con tolueno (3'0 kg), y el contenido del reactor se purgó a presión tres veces con nitrógeno y

35

después se calentó a 75°C.

[0059] Hacia el interior del embudo de adición del reactor se filtró una solución de terc-butóxido sódico (2'4 kg) en DME (9'0 kg), seguido por un aclarado con DME (1'3 kg). La solución de terc-butóxido sódico/DME fue añadida lentamente al contenido del reactor, manteniendo mientras la temperatura interna a no más de 90°C. Después de la adición, el contenido del reactor fue mantenido a 85°C durante 5 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se muestreó la reacción hasta que se consideró que había acabado. La mezcla fue apagada con agua (150 g), agitada durante 15 minutos, y filtrada a través de un disco de ayuda de filtro (1'0 kg). El ayuda de filtro fue aclarado con tolueno (18 kg). El filtrado de tolueno se lavó con hidróxido amónico (36 kg) durante más de 12 horas. Se añadió una solución de cloruro sódico acuoso al 20% (43 kg), y se separaron las capas. La solución de tolueno se lavó con cloruro sódico al 20% (28 kg), seguido por dos lavados con cloruro amónico al 10% (40 kg) y un lavado final con cloruro sódico al 10% (25 kg). No se aisló el producto, sino que se tomó como solución en tolueno para la etapa siguiente.

Ejemplo 4N: bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

[0060] Un reactor de 30 galones se cargó con una solución de (1R,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (11'2 kg) en tolueno (77'1 kg). La mezcla fue destilada hasta un volumen de aproximadamente 12 l, tratada con n-propanol (45 kg), filtrada hacia el interior de un barril tarado, y el reactor se aclaró con n-propanol (5 kg). Se cargó resina Deloxan™ THP (5 kg) hacia un filtro bote y se lavó con n-propanol hasta que se eliminó el agua de la resina. La resina se cargó en un recipiente de presión, seguido por la solución de (1R,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo en n-propanol. Después de agitar durante al menos 12 horas a temperatura ambiente, se separó la resina por filtración y el residuo se lavó con n-propanol (10 kg). La solución se cargó en un reactor de 30 galones, se calentó a 40°C, y se trató con una solución de ácido bencenosulfónico (6'12 kg) en n-propanol (9'8 kg), que fue filtrada hacia dentro del reactor. La solución resultante fue sembrada con cristales de siembra del producto (100 g), agitada a 40°C durante al menos 12

horas, se incrementó la temperatura a 60°C, y se agitó la mezcla a 60°C durante unas 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada lentamente a temperatura ambiente, a una velocidad de 10°C/hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtró, y la pasta húmeda lavada con n-propanol (20 kg). El sólido obtenido fue secado a vacío en un secador volteador a 55°C, para proporcionar 9'55 kg (92%) de compuesto del título, el cual no es una forma de realización de la presente invención.

Ejemplo 5

10 (1S,5S)-3-(5,6-Dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano
[0061] Se suspendió bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0] (250 g) en cloruro de metileno (1.000 ml), se añadió hidróxido potásico acuoso al 20% (700 ml) y, después de mezclar y asentar, se separaron las capas. La capa orgánica se lavó dos veces más con 700 ml de hidróxido potásico acuoso al 20%, seguido por un lavado con 700 ml de agua. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico y luego concentradas hasta un aceite. El residuo se disolvió en acetato isopropílico (1.000 ml) y se concentró hasta un sólido. Después, el residuo fue suspendido en acetato isopropílico (1.000 ml) y calentado a 80°C para disolver todo. Se eliminaron los insolubles mediante filtración. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, con agitación rápida. El compuesto líquido resultante fue concentrado además mediante destilación de aproximadamente 250 ml de acetato isopropílico. Después de enfriar en el refrigerador durante 3 horas (~5°C), se aisló el producto por filtración. La pasta húmeda se lavó con acetato isopropílico y después se secó en un horno de vacío a 50°C. Se obtuvo un sólido blancuzco (109'6 g).

Ejemplo 6 (comparativo)

30 (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano
Ejemplo 6A: (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano
[0062] La sal de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (10'0 g) fue fraccionada entre cloruro de metileno (200 ml) e hidróxido potásico acuoso al 20% (150 ml). Se separaron las capas, y la capa orgánica fue lavada con más hidróxido potásico acuoso al 20%

(2x150 ml). Después, la capa orgánica fue lavada con soluciones de salmuera saturadas (100 ml). Esta fue concentrada hasta un sólido aceitoso, y después se disolvió en acetato isopropílico. En la concentración por destilación hasta ~50 ml, empezaron a cristalizar sólidos. Se añadió más acetato isopropílico (200 ml), y éste fue concentrado hasta ~ 25 ml. Después de enfriar en un baño con hielo, se filtraron los sólidos resultantes y la pasta húmeda fue lavada con acetato isopropílico. El producto se secó en el horno de vacío a 50°C, para dar un sólido. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3'04 (dd, J = 11, 8 Hz, 1H), 3'15 (dd, J = 10, 7 Hz, 1H), 3'30-3'38 (m, 2H), 3'6 (d, J = 11 Hz, 1H), 3'88 (d, J = 10 Hz, 1H), 3'91 (t, J = 8 Hz, 1H), 4'60 (m, 1H), 7'07 (d, J = 3 Hz, 1H), 7'75 (d, J = 3 Hz, 1H).

Ejemplo 6B: 3-cloro-2-hidroxi-5-nitropiridina

[0063] Se añadió ácido clorhídrico concentrado (239 g) a 2-hidroxi-5-nitropiridina (40'0 g). El compuesto líquido resultante fue calentado a 53°C, y agitado hasta que se disolvieron todos los sólidos. A esto se añadió, lentamente, una solución de clorato potásico (14'0 g) en agua (250 g), manteniendo mientras la temperatura entre 55°C y 59°C. La mezcla resultante se agitó a 58-62°C durante aproximadamente 1 hora. Después, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 12 horas y luego se filtró. Después de lavar la pasta húmeda con agua, el producto fue secado en un horno de vacío. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8'64 (d, J = 2'9 Hz, 1H), 8'35 (d, J = 2'9 Hz, 1H).

Ejemplo 6C: 2,3-dicloro-5-nitropiridina (Compuesto 6C)

[0064] Se calentó a 80°C una mezcla de 3-cloro-2-hidroxi-5-nitropiridina (36'0 g), acetonitrilo (72 ml) y oxicloruro de fósforo (37'5 g). Después, se agitó la reacción a esta temperatura durante unas 15 horas. Después de enfriar la reacción a 40°C, se añadió agua (27 g), manteniendo mientras la temperatura por debajo de 70°C. Se ajustó la temperatura a 45°C, y después se añadió lentamente más agua (189 g). Luego, la reacción fue enfriada a 23°C, agitada durante al menos 12 horas, y filtrada después. Después de lavar la pasta húmeda con agua, el producto fue secado en un horno de vacío. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9'10 (d, J = 2'5 Hz, 1H), 8'56 (d, J = 2'4 Hz, 1H).

Ejemplo 6D: (5,6-dicloropiridin-3-il)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina

[0065] En un recipiente Parr se cargó níquel Raney (10'1 g), agua (40'0 g), tetrahidrofuran (166'3 g), etanol (32'0 g) y ácido acético (2'5 g). Al recipiente Parr se añadió, en cuatro porciones, una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (40'0 g) en tetrahidrofuran (40'1 g), y se hidrogenó la mezcla a 40 psi y 35°C durante aproximadamente 1 hora después de cada adición. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se añadieron glioxal-1,2-dimetil acetal (47'2 g de solución acuosa al 50% en peso), tetrahidrofuran (35'6 g) y agua (80'4 g), y se hidrogenó la mezcla a 40 psi y 50°C, durante aproximadamente 12 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y filtrada después a través de un lecho de Hyflo. Se ajustó el pH del filtrado a 7 con ácido fosfórico acuoso al 5%, y después se concentró la mezcla. Se añadió acetato isopropílico (79 g); esto fue concentrado, y después se añadió más acetato isopropílico (485 g). Después de calentar a 50°C para disolver los sólidos, la solución fue lavada con ácido fosfórico acuoso al 5% (3x215 g), y lavada luego con solución acuosa de cloruro sódico al 20% (231 g). Se concentró la solución orgánica hasta unos 78 ml, y se añadió heptano (124 g). Después de calentar a 83°C para disolver todo, la solución fue enfriada lentamente a temperatura ambiente. Se añadió más heptano (124 g), y después se enfrió la suspensión a 5°C. Después de filtrar, se lavó la pasta húmeda con heptano/acetato isopropílico fríos y luego se secó en un horno de vacío. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7'71 (d, J = 2'7 Hz, 1H), 7'01 (d, J = 2'7 Hz, 1H), 4'53 (t, J = 5'2 Hz, 1H), 4'05 (s ancho, 1H), 3'42 (s, 6H), 3'22 (d, J = 5'21 Hz, 2H).

25

Ejemplo 6E: alil-(5,6-dicloropiridin-3-il)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (Compuesto 6E)

[0066] A una mezcla de (5,6-dicloropiridin-3-il)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (190 g), bromuro de alilo (137'4 g) y cloruro de metiltributilamonio (23'8 g) en metil terc-butil éter (1.140 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso al 50% (665 ml). Después, se agitó ésta a 25-35°C durante unas 24 horas. Luego se añadieron agua (375 g) y metil terc-butil éter (280 g), y después se separaron las capas. La capa orgánica fue lavada con solución acuosa de 10 mM fosfato potásico dibásico/10 mM fosfato potásico monobásico (3x1.000 ml), y después lavada con cloruro sódico acuoso al 20% (1.000 ml). Se concentró la solución

35

hasta un volumen pequeño, y luego vuelta a disolver en tetrahidrofurano (1.720 g). RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7'79 (d, J = 3'02 Hz, 1H), 7'10 (d, J = 3'02 Hz, 1H), 5'81-5'70 (m, 1B), 5'20 (ddd, J = 1'78, 3'02, 10'43 Hz, 1H), 5'09 (ddd, J = 1'9, 3'2, 17'1 Hz, 1H), 4'48 (t, J = 5'1 Hz, 1H), 4'00-3'95 (m, 2H), 3'43 (d, J = 5'1 Hz, 1H), 3'41 (s, 6H).

Ejemplo 6F: 2-(S)-hidroxiamino-2-fenil-etanol

[0067] Se calentó a reflujo una solución de (S)-fenilglicinol (15 g) y p-anisaldehído (16'4 g) en metil terc-butil éter (150 ml), con una trampa Dean-Stark agregada, durante unas 3 horas. Se añadió tetrahidrofurano (60 ml) y se enfrió la mezcla a 0°C. A ésta se añadió una solución de ácido m-cloroperoxibenzoico (29'8 g) en metil terc-butil éter (80 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla fue agitada a 0°C durante unas 3 horas. Despues, se lavó la mezcla de reacción con carbonato potásico acuoso al 10% (3x75 ml). La capa orgánica resultante fue concentrada hasta un volumen más pequeño. A ésta se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (15'3 g) en metanol (19 ml) y agua (27 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante unas 3 horas. Se añadieron heptano (30 ml) y agua (30 ml). Se separaron las capas, y se lavó la capa acuosa con metil terc-butil éter (3x30 ml). Se eliminó el metanol por destilación a vacío, y luego se añadió metil terc-butil éter (75 ml). Despues de ajustar el pH a 7 con carbonato potásico sólido, se añadió cloruro sódico y se separaron las capas. La capa acuosa fue además extraída con metil terc-butil éter (2x75 ml). Los extractos combinados de metil terc-butil éter fueron filtrados, concentrados hasta un pequeño volumen, y luego se añadió heptano (70 ml). El compuesto líquido resultante fue agitado a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y enfriado después a 0°C. Despues de agitar durante 1 hora, se filtró la mezcla y se lavó la pasta húmeda con heptano (20 ml). Luego, la pasta húmeda fue disuelta en diclorometano (100 ml) para su uso en la etapa siguiente. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3'83-3'91 (2H, m), 4'12 (1H, dd, J = 6'9, 4'8 Hz), 4'84 (3H, s ancho), 7'27-7'36 (5H, m). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 63'8, 67'7, 127'5, 127'9, 128'4, 137'5.

Ejemplo 6G: [alil-(5,6-dicloropiridin-3-il)-amino]-acetaldehído (Compuesto 6G)

[0068] Se enfrió a 10°C una solución de alil-(5,6-dicloropiridin-3-il)-(2,2-

dimetoxi-etil)-amina (57'2 g) en tetrahidrofurano (443 g). Se añadió lentamente una solución de ácido clorhídrico concentrado (136 g) en agua (114 g), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Despues, se agitó la reacción a 15°C durante unas 4 horas. Luego, se añadieron diclorometano (570 g) y agua (430 g), y se separaron las capas. La capa orgánica fue lavada con bicarbonato sódico acuoso al 5% (453 g), y después lavada dos veces con agua (430 g). Se concentró la capa orgánica y el residuo se disolvió en diclorometano (580 g).

10 Ejemplo 6H: (3S,4S)-2-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]isoxazol-1-il]-2-(2'S)-fenil-etanol (Compuesto 6H)

[0069] Se disolvió 2-(S)-hidroxiamino-2-fenil-etanol (13'8 g) en diclorometano (180 ml). A esto se añadió bromuro de magnesio (15'9 g) y alcohol isopropílico (5'2 g). Se agitó esta mezcla durante 30 minutos, y después se añadió lentamente [alil-(5,6-dicloropiridin-3-il)-amino]-acetaldehído (18'4) en diclorometano (223 g). Se agitó la reacción a 30°C durante unas 5 horas. A la reacción se añadió acetato amónico acuoso al 10% (200 ml). Se separaron las capas, y la capa orgánica fue lavada después con agua (200 ml). Se concentró la solución hasta un aceite, se disolvió en alcohol isopropílico (200 ml) y se concentró hasta un aceite. El aceite resultante fue disuelto en alcohol isopropílico (100 ml), y calentado a 80°C para disolver todos los sólidos. La solución fue enfriada lentamente a temperatura ambiente, en cuyo momento se añadió heptano (100 ml) y se calentó la mezcla a 60°C. En el enfriamiento a temperatura ambiente, se filtró la mezcla. Despues de lavar la pasta húmeda con alcohol isopropílico, se desecó el producto en un horno de vacío. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7'51 (d, J = 2'7 Hz, 1H), 7'33 (m, 5H), 6'83 (d, J = 2'6 Hz, 1H), 4'11 (m, 1H), 3'80-3'91 (m, 3H), 3'74 (dd, J = 3'5, 11'6 Hz, 1H), 3'32-3'40 (m, 3H), 3'12 (m, 2H).

30 Ejemplo 6I: (3S,4S)-5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]isoxazol (compuesto 6I)

[0070] Se enfrió a 0°C una solución de (3S,4S)-2-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]isoxazol-1-il-2-(2'S)-fenil-etanol (30 g) y trietilamina (11'2 g) en tetrahidrofurano (222 g). Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (11'1 g) y después se agitó la mezcla a 5°C durante

aproximadamente 1 hora. Se añadió una solución de terc-butóxido sódico (21'1 g) en tetrahidrofurano (133 g), y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante unas 2 horas. Después de añadir agua (44'5 g), se ajustó el pH a 7'9 con ácido clorhídrico acuoso 3M (31 g). Se concentró la solución hasta unos 90 ml, se añadió agua (100 ml) y después se ajustó el pH a 0'8 con ácido clorhídrico acuoso 3M (28 g). La solución acuosa fue lavada con tolueno/heptano (1:1, 2x150 ml). Se añadió alcohol isopropílico (150 ml), y luego se ajustó el pH a 4'4 con fosfato potásico acuoso al 10% (55 g). La mezcla fue calentada a 78°C y después enfriada lentamente a 45°C. Se añadió lentamente agua (325 g) y después se filtró el producto. La pasta húmeda fue suspendida en alcohol isopropílico (75 ml) y agua (68 ml), y calentada después a 80°C. Se enfrió lentamente la solución resultante hasta 35°C, en cuyo momento se añadió lentamente agua (232 ml). Despues de agitar a temperatura ambiente durante unas 5 horas, se filtró el producto, se lavó con alcohol isopropílico/agua (1:4, 30 ml), y luego se desecó en un horno de vacío. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7'68 (d, J = 2'9 Hz, 1H), 6'99 (d, J = 2'7 Hz, 1H), 4'32 (dt, J = 3'6, 11'9 Hz, 1H), 3'99-3'83 (m, 2H), 3'61-3'52 (m, 2H), 3'39 (m, 1H), 3'34 (dd, J = 3'7, 10'43 Hz, 1H), 3'29 (dd, J = 3'8, 9'7 Hz, 1H).

Ejemplo 6J: (3S,4S)-[4-amino-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-metanol (Compuesto 6J)

[0071] Se cargó níquel Raney (7'5 g) en un reactor Parr. A esto se añadió una solución de (3S,4S)-5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]isoxazol (50 g) en tetrahidrofurano (625 ml), etanol (625 ml) y agua (2 ml). La mezcla fue hidrogenada a 40 psi y temperatura ambiente durante unas 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Hyflo, y después se concentró hasta unos 100 ml. Se añadió alcohol isopropílico (150 ml) y esto fue concentrado hasta unos 100 ml. Se añadió más alcohol isopropílico (100 ml) y después se calentó la mezcla a 80°C. Se añadió heptano (250 ml), luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y filtró. Despues de lavar la pasta húmeda con heptano, se secó el producto en un horno de vacío. RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7'61 (d, J = 2'8 Hz, 1H), 7'10 (d, J = 2'8 Hz, 1H), 3'63 (m, 2H), 3'50 (m, 1H), 3'43 (m, 1H), 3'30 (m, 2H), 3'13 (t, J = 9 Hz, 1H), 3'05 (dd, J = 3, 10 Hz, 1H).

Ejemplo 6K: (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano
(Compuesto 6K)

[0072] Se suspendió (3S,4S)-[4-amino-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-metanol (10 g) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) y N-metilpirrolidinona (15 ml). Se calentó la mezcla a 50°C y luego se añadió lentamente una solución de cloruro de tionilo (7'9 g) en 1,2-dimetoxietano (35 ml), manteniendo mientras la temperatura por debajo de 60°C. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante aproximadamente 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Despues de añadir agua (100 ml), se eliminó el 1,2-dimetoxietano por destilación. Se añadieron etanol (100 ml) y agua (100 ml), y se ajustó el pH a 11-12 con hidróxido sódico acuoso al 50%. La mezcla resultante fue calentada a 60°C durante al menos 12 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Despues de filtrar a través de un lecho de Hyflo, se eliminó el etanol por destilación a vacío. Se ajustó el pH a >12 con hidróxido sódico acuoso al 50%, y luego se extrajo con acetato isopropílico (2x80 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados, y luego suspendidos en acetato isopropílico (~50 ml). Despues de calentar a 80°C, se enfrió la solución a temperatura ambiente, mientras se agitaba rápidamente. La solución fue enfriada a 0°C, filtrada, lavada con acetato isopropílico y secada en el horno de vacío. RMN-¹H (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3'04 (dd, J = 10'9, 4'8 Hz, 1H), 3'11 (dd, J = 10'2, 6'8 Hz, 1H), 3'26 (dd, J = 8'8, 4'4 Hz, 1H), 3'38 (m, 1H), 3'73 (t, J = 11'2 Hz, 2H), 3'84 (t, J = 8'1 Hz, 1H), 4'55 (dd, J = 6'8, 4'8 Hz, 1H), 7'37 (d, J = 3'1 Hz, 1H), 7'84 (d, J = 2'7 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 244/246/248 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 7

Bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

[0073] Se agitó, a 25°C, (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (14 g) en etanol con metanol al 5% (70 g). Se suspendió una solución de ácido bencenosulfónico (0'6 g) en etanol con metanol al 5% (0'6 g) con granos de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (0'5 g), y después se añadió al reactor. El compuesto líquido fue mantenido durante 15 minutos, y después se añadió, durante 2 horas, una solución de ácido bencenosulfónico (9'3 g) en etanol con metanol al 5% (14 g). Se filtró el compuesto líquido y la pasta

húmeda fue lavada con etanol con metanol al 5% (14 g), y secada durante la noche en un horno de vacío a 50°C, para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo (24 g).

[0074] Se comprende que el agente activo del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano sea el (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, y por lo tanto, la sal tiene utilidad en estados de enfermedad que impliquen trastornos cognitivos, y se puede utilizar en combinación con otros compuestos activos intensificadores cognitivos, farmacéuticamente admisibles. Como sal de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, se espera que el bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino y amorfo demuestre suficiente potencia de unión para tratar el trastorno cognitivo en un mamífero, demuestre efecto analgésico, y mejore la alodinia relacionada con el tratamiento del dolor neuropático.

[0075] El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo se puede utilizar para tratar el dolor vía receptores nicotínicos de acetilcolina, y como se describió además por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996); y S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995).

[0076] Adicionalmente, el bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo es útil para mejorar o prevenir trastornos afectados por los receptores nicotínicos de acetilcolina, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el trastorno de la memoria, el síndrome de Tourette, los trastornos del sueño, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, la neurodegeneración, la inflamación, la neuroprotección, la ansiedad, la depresión, la manía, la esquizofrenia, la anorexia y otros trastornos del comer, la demencia inducida por el SIDA, la epilepsia, la incontinencia urinaria, la toxicomanía, el dejar de fumar y el síndrome inflamatorio intestinal.

[0077] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina

se pueden utilizar para tratar la enfermedad de Alzheimer, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1.035-1.045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100 (1996); J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptores in Health and Disease", *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997); y G. K. Lloyd y col., "The potential of subtype selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents", *Life Sciences* 62(17/18); 1.601-1.606 (1998).

[0078] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la enfermedad de Parkinson, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1.035-1.045 (1996); J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptores in Health and Disease", *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997); y G. K. Lloyd y col., "The potential of subtype selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents", *Life Sciences* 62(17/18); 1.601-1.606 (1998).

[0079] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar el trastorno de la memoria, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1.035-1.045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptores in Health and Disease", *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997).

[0080] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar el síndrome de Tourette, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1.035-1.045

(1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptores in Health and Disease", Molecular Neurobiology 15: 193-222 (1997).

5 [0081] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar los trastornos del sueño, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996).

10 [0082] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996); y S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1): 79-100 (1996).

15 [0083] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la neurodegeneración y para proporcionar neuroprotección, como se describió por S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1): 79-100 (1996).

20 [0084] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la inflamación, como se describió por S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1): 79-100 (1996).

[0085] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la esclerosis lateral amiotrófica, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1.035-1.045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100 (1996).

[0086] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la ansiedad, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1.035-1.045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100 (1996).

[0087] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la depresión, como se describió por S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995).

[0088] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la manía y la esquizofrenia, y puede ser demostrado por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1.035-1.045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J.

Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptores in Health and Disease", Molecular Neurobiology 15: 193-222 (1997).

5 [0089] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la anorexia y otros trastornos del comer, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptores in Health and Disease", Molecular Neurobiology 15: 193-222 (1997).

10 [0090] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la demencia inducida por el SIDA, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptores in Health and Disease", Molecular Neurobiology 15: 193-222 (1997).

15 [0091] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la epilepsia, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptores in Health and Disease", Molecular Neurobiology 15: 193-222 (1997).

20 [0092] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la incontinencia urinaria, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the

therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996).

[0093] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar el síndrome premenstrual, y puede ser demostrado por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996); y S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995).

[0094] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar la toxicomanía, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996); y S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995).

[0095] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar el dejar de fumar, como se describió por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996); y S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F. E. Bloom and D. J. Kupfer (Eds.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995).

[0096] Los compuestos que se unen al receptor nicotínico de acetilcolina se pueden utilizar para tratar síndrome inflamatorio intestinal. M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1.035-1.045 (1996); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease", Molecular Neurobiology 15: 193-222 (1997).

[0097] La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que constan de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo. Las

composiciones farmacéuticas constan de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo formulado junto con uno o más soportes no tóxicos, farmacéuticamente admisibles.

[0098] Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a humanos y otros mamíferos oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, tópicamente (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucalmente o como un pulverizador oral o nasal. El término “parenteralmente”, como se utiliza aquí, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, intraesternales, subcutáneas e intraarticulares.

[0099] El término “soporte farmacéuticamente admisible”, como se utiliza aquí, significa un rellenable sólido, semisólido o líquido inerte no tóxico, materia diluyente para encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo.

Algunos ejemplos de materias que pueden servir como soportes farmacéuticamente admisibles son azúcares tales como, pero no se limitan a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no se limitan a, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no se limitan a, manteca de cacao y ceras para suppositorio; aceites tales como, pero no se limitan a, aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero no se limitan a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como, pero no se limitan a, hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no se limitan a, laurilsulfato sódico y estearato magnésico, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento; agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

[0100] Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral constan de soluciones, dispersiones, suspensiones o

emulsiones estériles, acuosas o no acuosas, farmacéuticamente admisibles, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y otros), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener una fluidez adecuada mediante, por ejemplo, el empleo de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes.

10 [0101] Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes tensoactivos, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede estar asegurada por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, ácido fenolsóbico y otros. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y otros. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser producida mediante la inclusión de agentes que retarden la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

15 [0102] En algunos casos, para prolongar el efecto del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo, es deseable ralentizar la absorción del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo, a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de materia cristalina o amorfía con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo depende, entonces, de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de un bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo, administrado parenteralmente, se logra disolviendo o suspendiendo bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo en un vehículo oleoso.

[0103] Las formas inyectables de depósito son fabricadas formando matrices de microcápsulas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólico. Dependiendo de la proporción de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfico a polímero, y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfico. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poliortoésteres y polianhídridos. Las formulaciones inyectables de depósito también son preparadas atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

[0104] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana o incorporando agentes esterilizadores en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

[0105] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfico se puede mezclar con al menos un soporte o excipiente inerte, farmacéuticamente admisible, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) rellenantes o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes de disgregación tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardadores de la solución tales como la parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes tensoactivos tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerilo; h) absorbentes tales como el caolín y la arcilla bentonítica; e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

[0106] También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenantes en cápsulas de gelatina blanda y dura llenas, utilizando soportes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y otros.

5 **[0107]** Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica formuladora farmacéutica. Pueden contener, opcionalmente, agentes opacificantes y pueden ser también de una 10 composición tal que liberen solamente el principio(s) activo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones intercaladoras que se pueden utilizar incluyen sustancias polímeras y ceras.

15 **[0108]** El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfо también puede estar en forma microencapsulada, si fuese apropiado, con uno o más de los soportes mencionados antes.

20 **[0109]** Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente admisibles. Además del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfо, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizadores y emulsificantes tales como alcohol etílico, 25 alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

30 **[0110]** Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden contener también adyuvantes tales como agentes tensoactivos, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

35 **[0111]** Las suspensiones pueden contener, además del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-

diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfos, agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

5 [0112] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios, los cuales se pueden preparar mezclando bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfos con soportes no irritantes apropiados o soportes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para suppositorio que sean sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundan en la cavidad rectal o vaginal y liberen bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfos.

10 [0113] El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfos también puede ser administrado en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se obtienen generalmente a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados, mono o multilamelares, que están dispersados en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente admisible y metabolizable, capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfos, estabilizantes, conservantes, excipientes y otros. Los lípidos preferidos son fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y sintéticos, utilizados por separado o juntos.

15 [0114] En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Ver, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y. (1976), págs. 33 y siguientes.

20 [0115] Las formas de dosificación para administración tópica de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfos incluyen polvos, pulverizadores, ungüentos e inhaladores. El bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfos puede ser mezclado, 25 bajo condiciones estériles, con un soporte farmacéuticamente admisible y

cualquier conservante, tampón o propelente necesario que se pueda requerir. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oftálmicos, polvos y soluciones también están contemplados como estando dentro del campo de aplicación de esta invención.

5 [0116] Los niveles de dosificación reales de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar a fin de obtener una cantidad de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, 10 composiciones y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo, de la vía de administración, de la gravedad del estado a tratar, y de la condiciones e 15 historia médica anterior del paciente a tratar.

[0117] Cuando se utilice en los tratamientos anteriores y otros, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo en forma pura o, donde existan tales formas, en forma de sal, éster o profármaco farmacéuticamente admisible. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, en una razonable relación beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo y 20 composiciones de la presente invención será decidido por el médico encargado, dentro del ámbito del buen criterio médico. El nivel de dosis específico terapéuticamente facultativo, para cualquier paciente concreto, dependerá de diversos factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad 25 del trastorno, actividad del bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo, la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, y la velocidad 30 de excreción de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-

diazabiciclo[3.2.0]heptano; la duración del tratamiento, fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo, y factores semejantes conocidos en las técnicas médicas.

5 [0118] La presente invención contempla la formación de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo mediante métodos sintéticos, o la formación mediante biotransformación *in vivo*.

[0119] La dosis diaria total de bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino o amorfo, administrada a un humano o animal inferior, puede oscilar desde aproximadamente 0'001 hasta aproximadamente 1.000 mg/kg/día. Con fines de administración oral, las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo desde aproximadamente 0'1 hasta aproximadamente 50 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede ser dividida en múltiples dosis con fines de administración; por consiguiente, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades, o submúltiplos de las mismas, para confeccionar la dosis diaria.

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Bencenosulfonato de $(1S,5S)$ -3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino demostrando al menos un pico característico en el modelo de difracción de rayos X de polvo, a valores de 2 theta de $8'8 \pm 0'2$, $11'8$, $13'7$, $15'1$, $17'2$, $18'5$, $18'9$, $20'6$, $24'4$, $24'7$, y $27'4 \pm 0'2$.
- 10 2. Bencenosulfonato de $(1S,5S)$ -3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino teniendo los parámetros de la celda unitaria, en donde a es $8'4 \text{ \AA}$; b es $12'5 \text{ \AA}$; y c es $16'9 \text{ \AA}$.
- 15 3. Bencenosulfonato de $(1S,5S)$ -3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino.
4. Bencenosulfonato de $(1S,5S)$ -3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino teniendo una pureza mayor del 90%.
- 20 5. El bencenosulfonato de $(1S,5S)$ -3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino de la reivindicación 4, teniendo una pureza mayor del 95%.
- 25 6. El bencenosulfonato de $(1S,5S)$ -3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino de la reivindicación 4, teniendo una pureza mayor del 97%.
- 30 7. El bencenosulfonato de $(1S,5S)$ -3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano cristalino de la reivindicación 4, teniendo una pureza mayor del 99%.
8. Bencenosulfonato de $(1S,5S)$ -3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano amorfo.
- 35 9. Un proceso para preparar bencenosulfonato de $(1S,5S)$ -3-(5,6-

dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, comprendiendo el tratar (1R,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo con ácido bencenosulfónico.

- 5 10. Un proceso para preparar bencenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano, comprendiendo el hacer reaccionar (1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano con ácido bencenosulfónico.

10

15

20

25

30

35

Bencenosulfonato

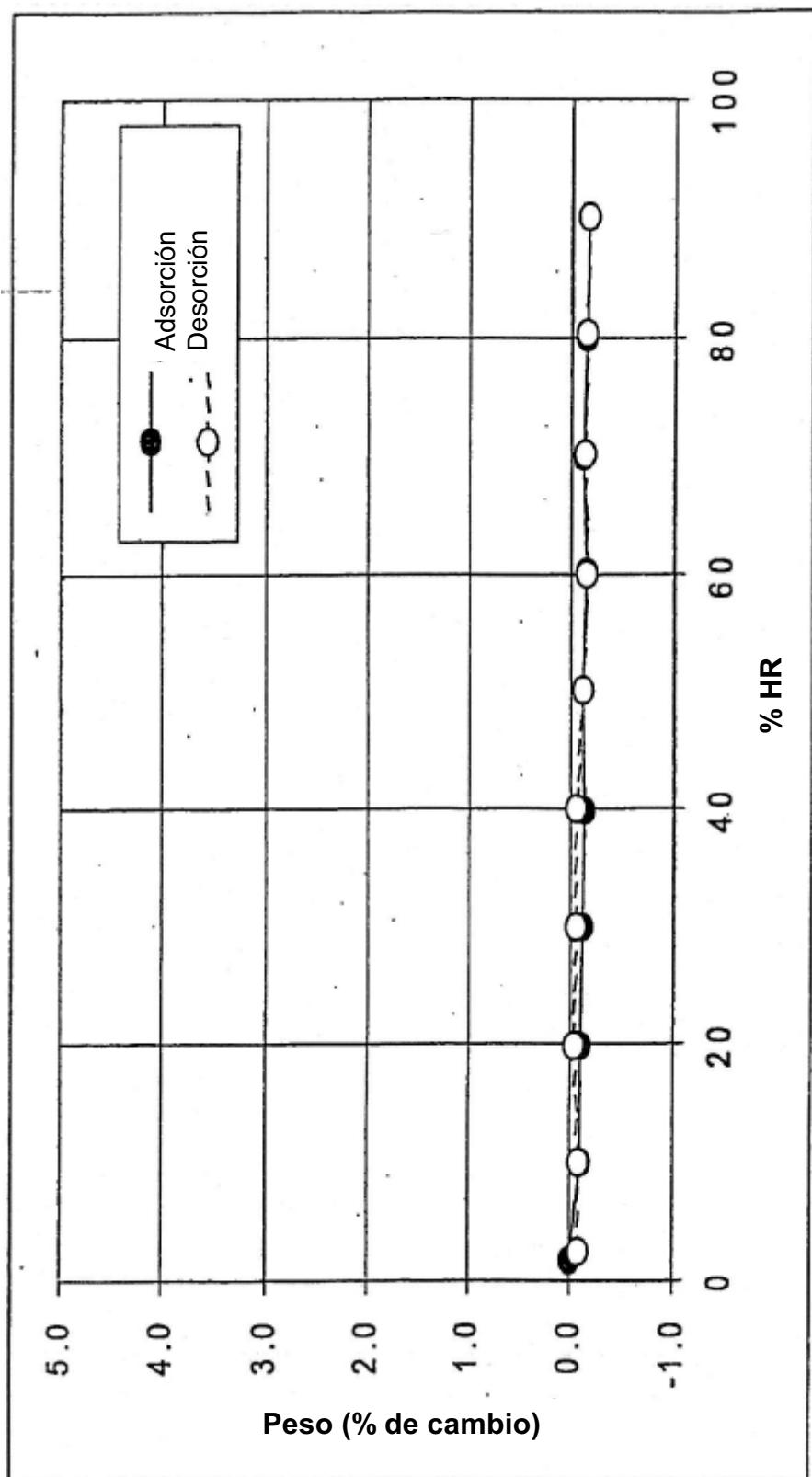


Figura 1

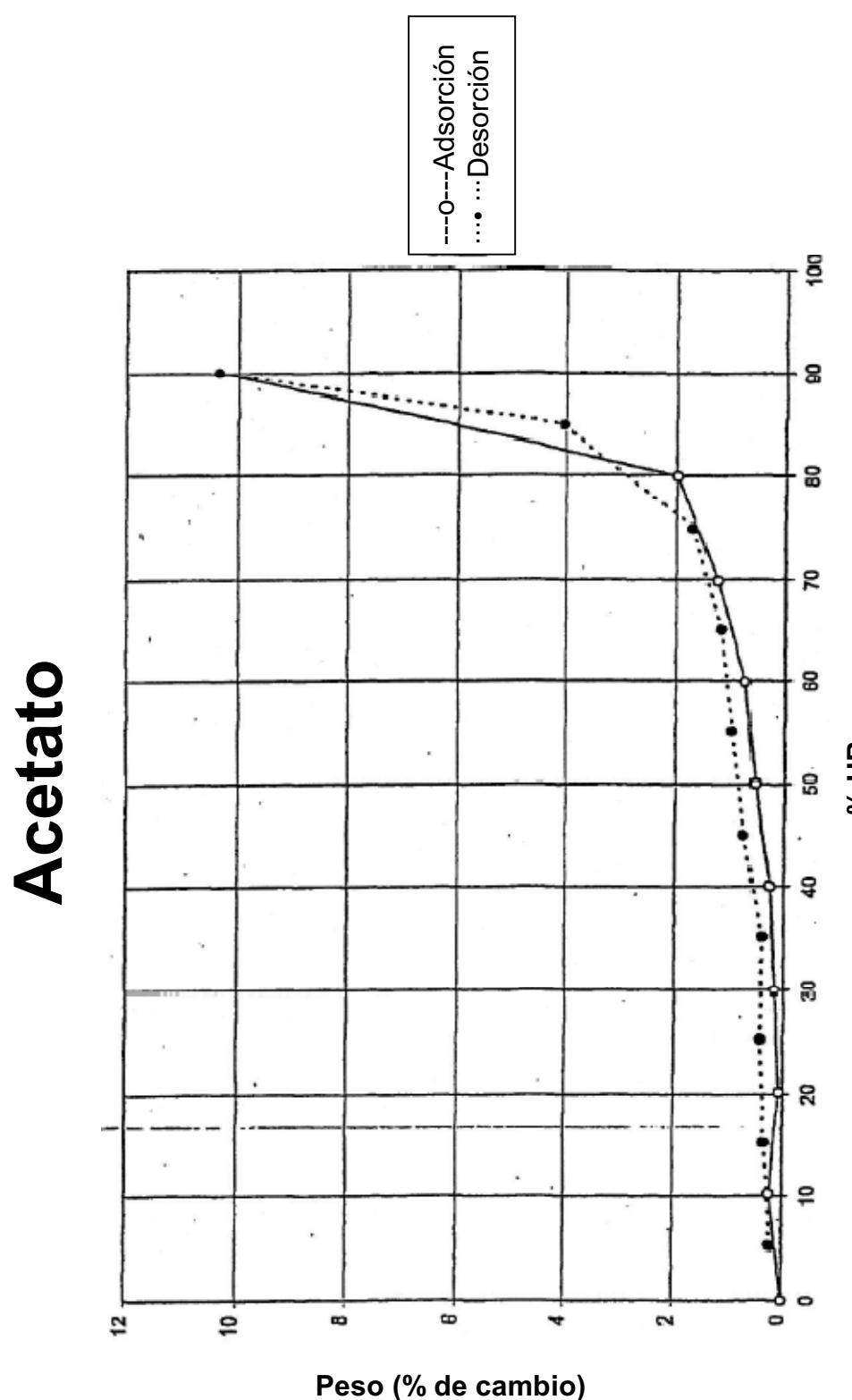


Figura 2

Citrato

Isoterma de Adsorción y Desorción

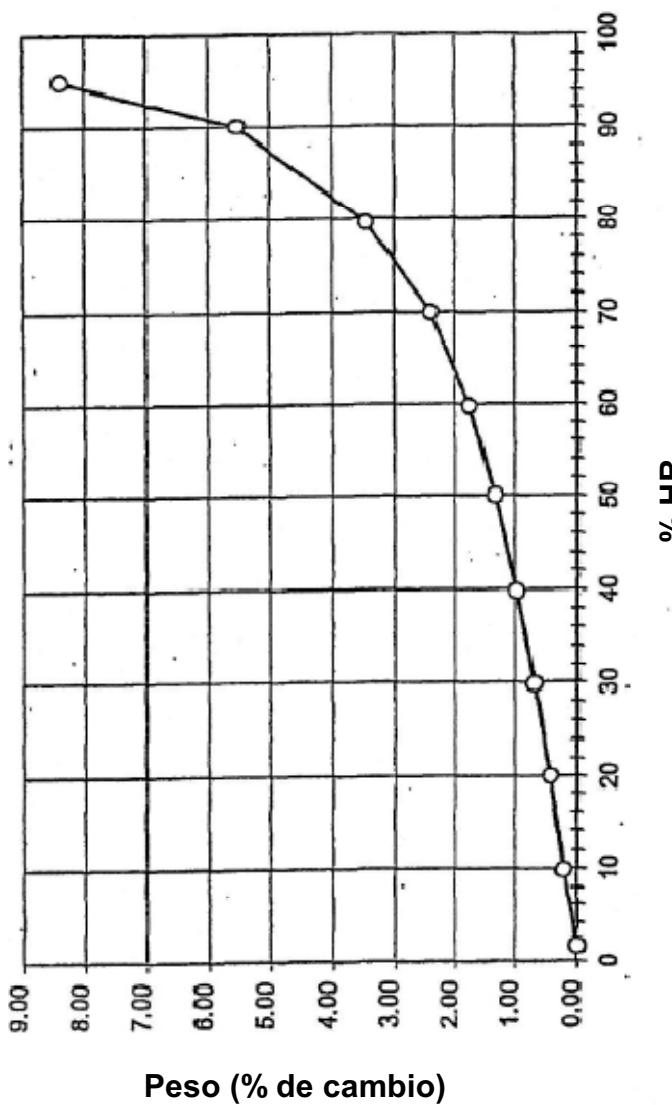


Figura 3

Maleato

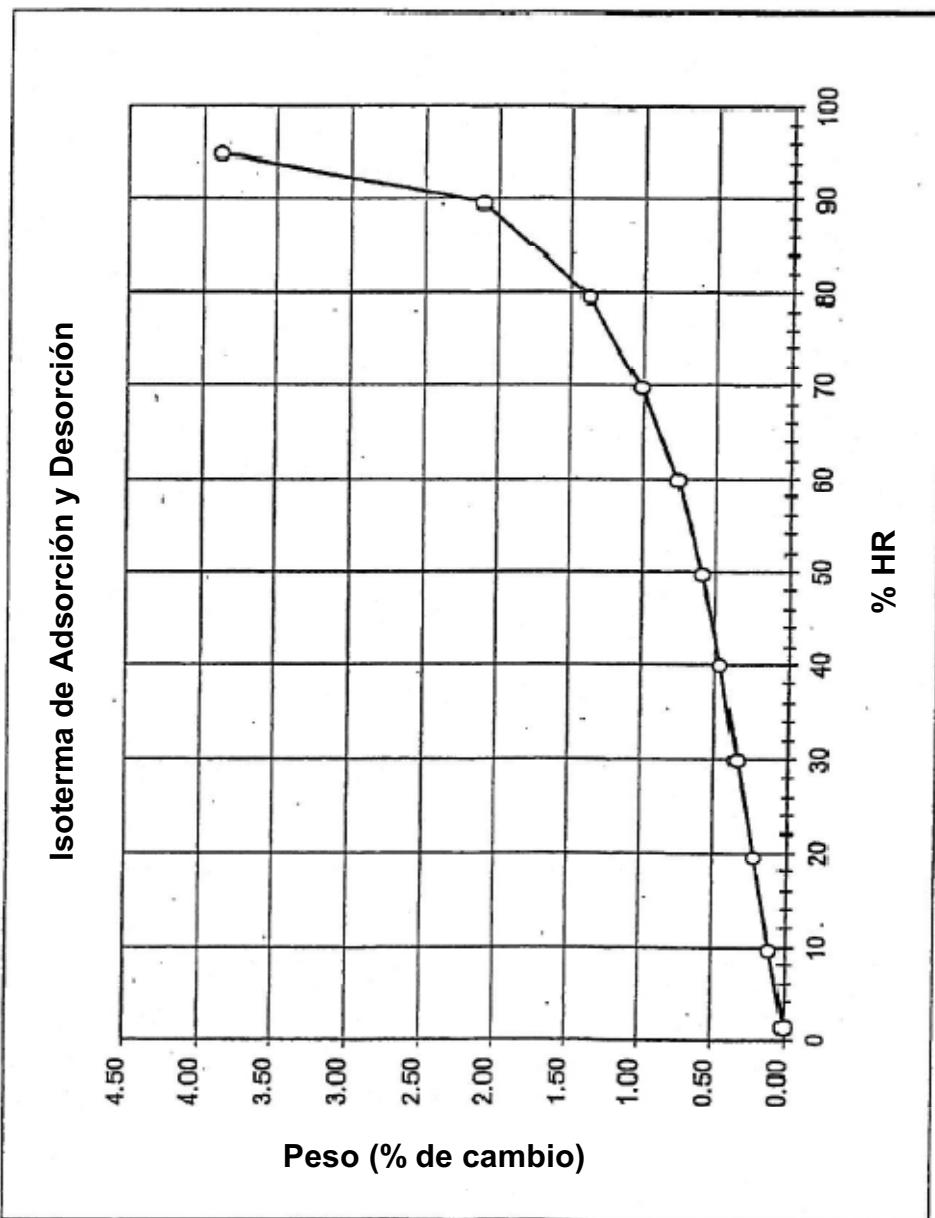


Figura 4

Metanosulfonato

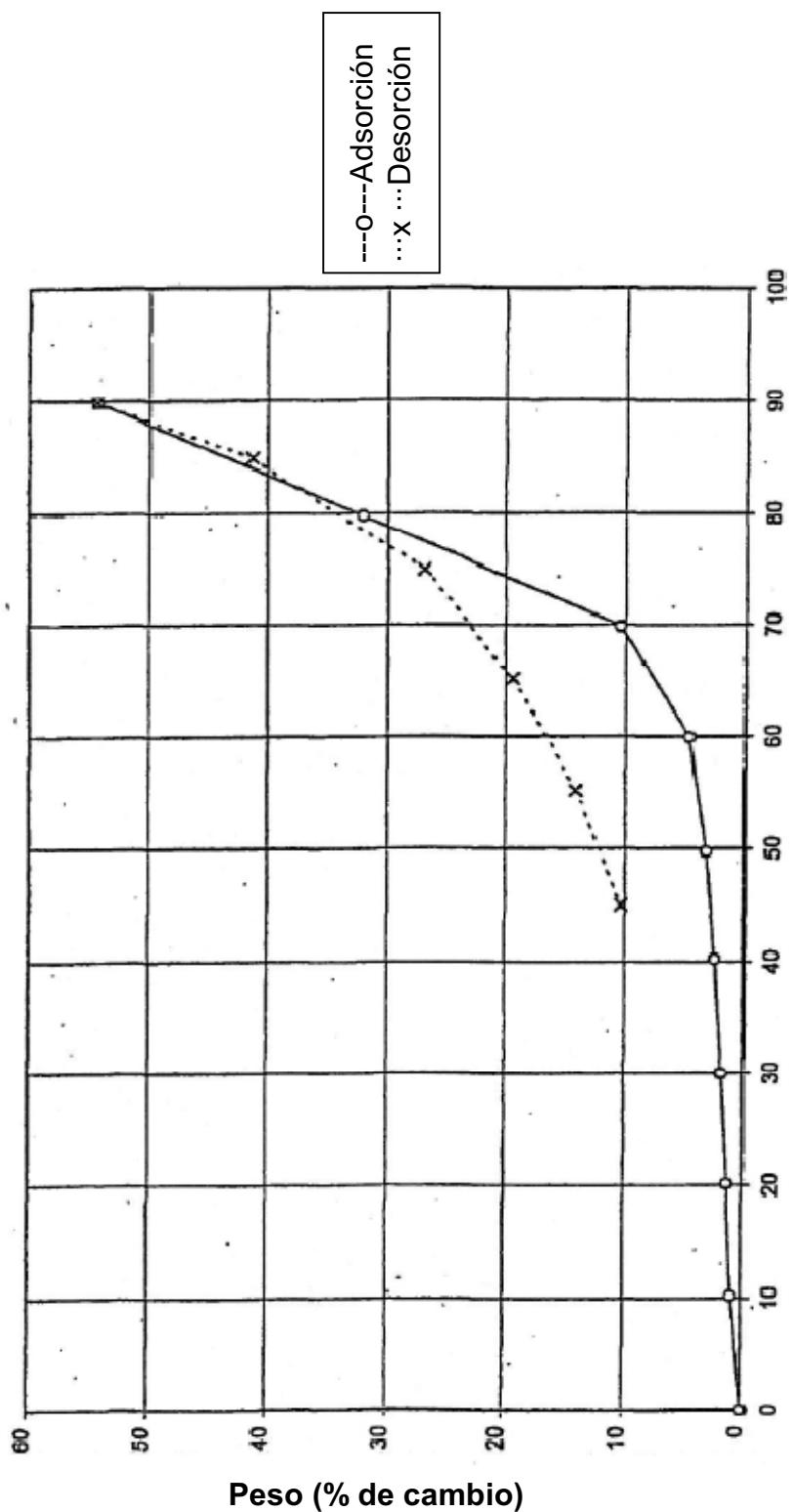


Figura 5

4-Metilbencenosulfonato

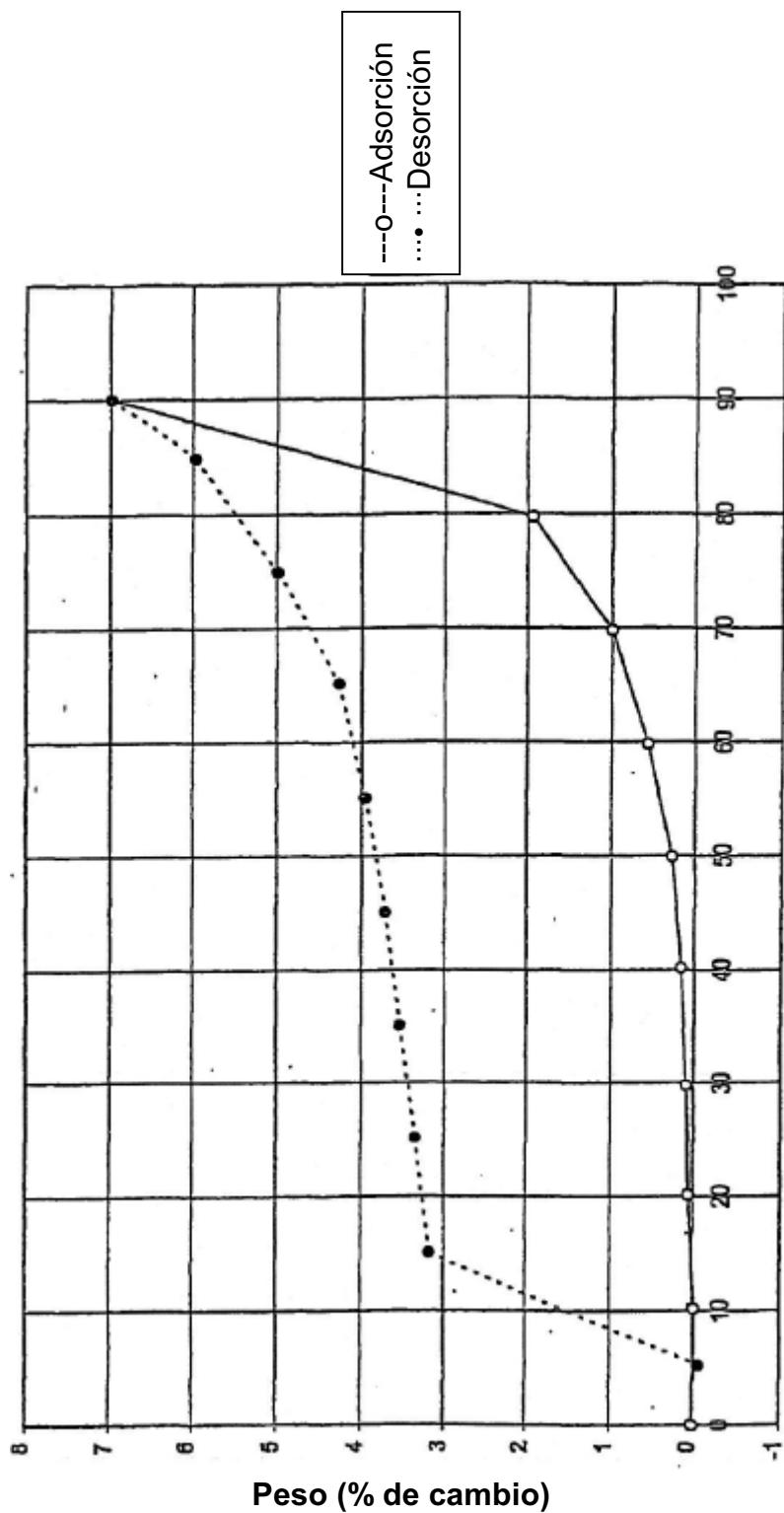


Figura 6

Sulfato

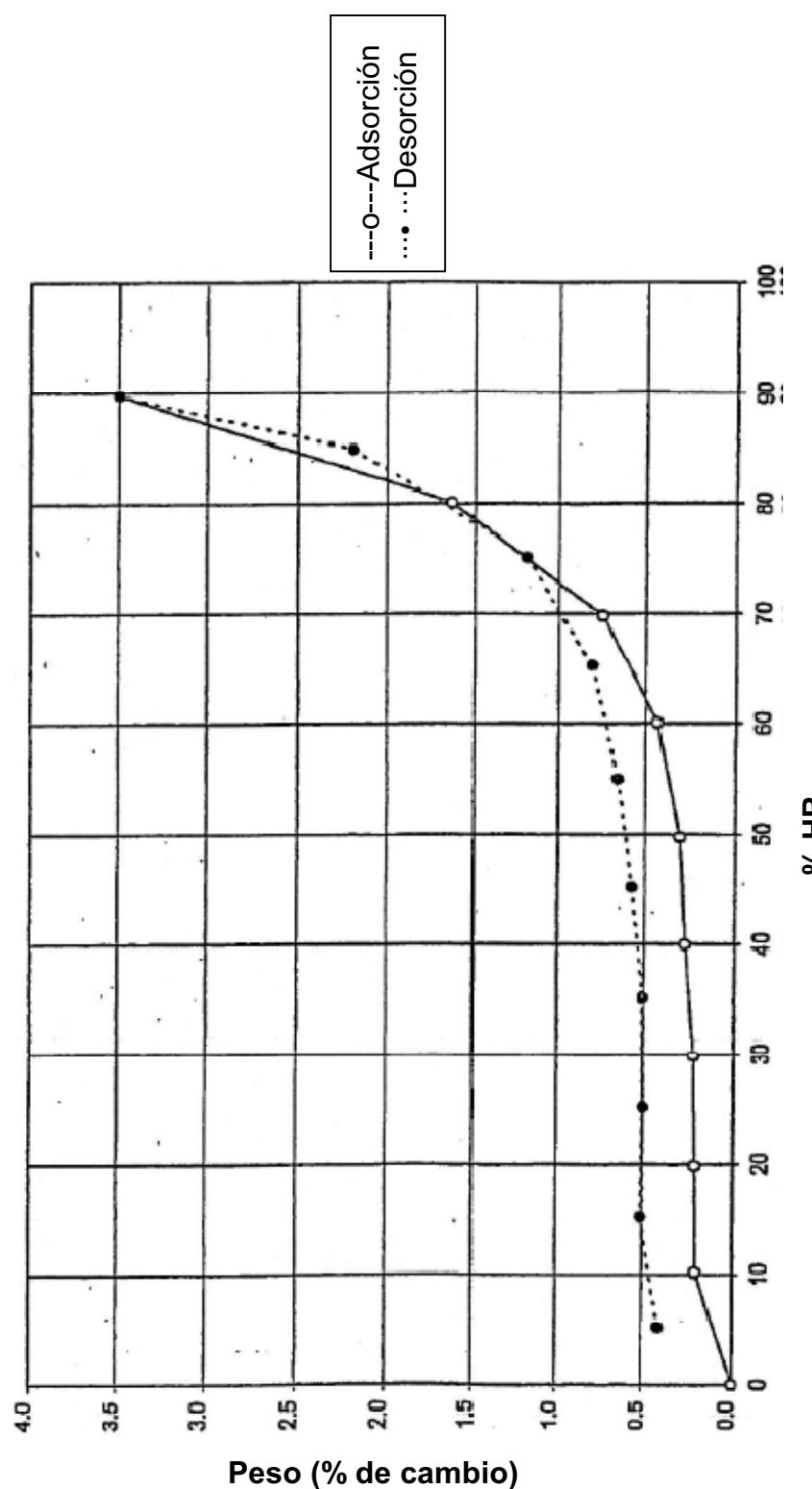


Figura 7

Base libre

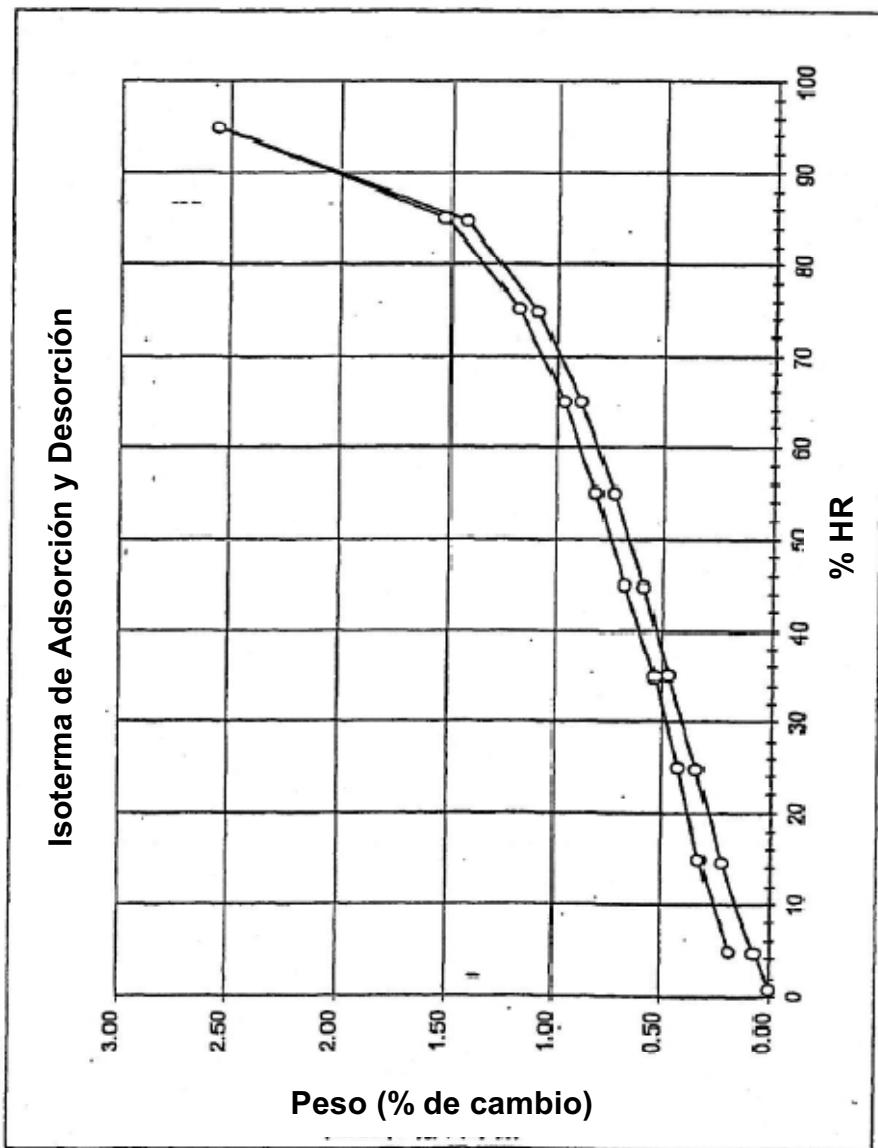


Figura 8

Bencenosulfonato amorfó

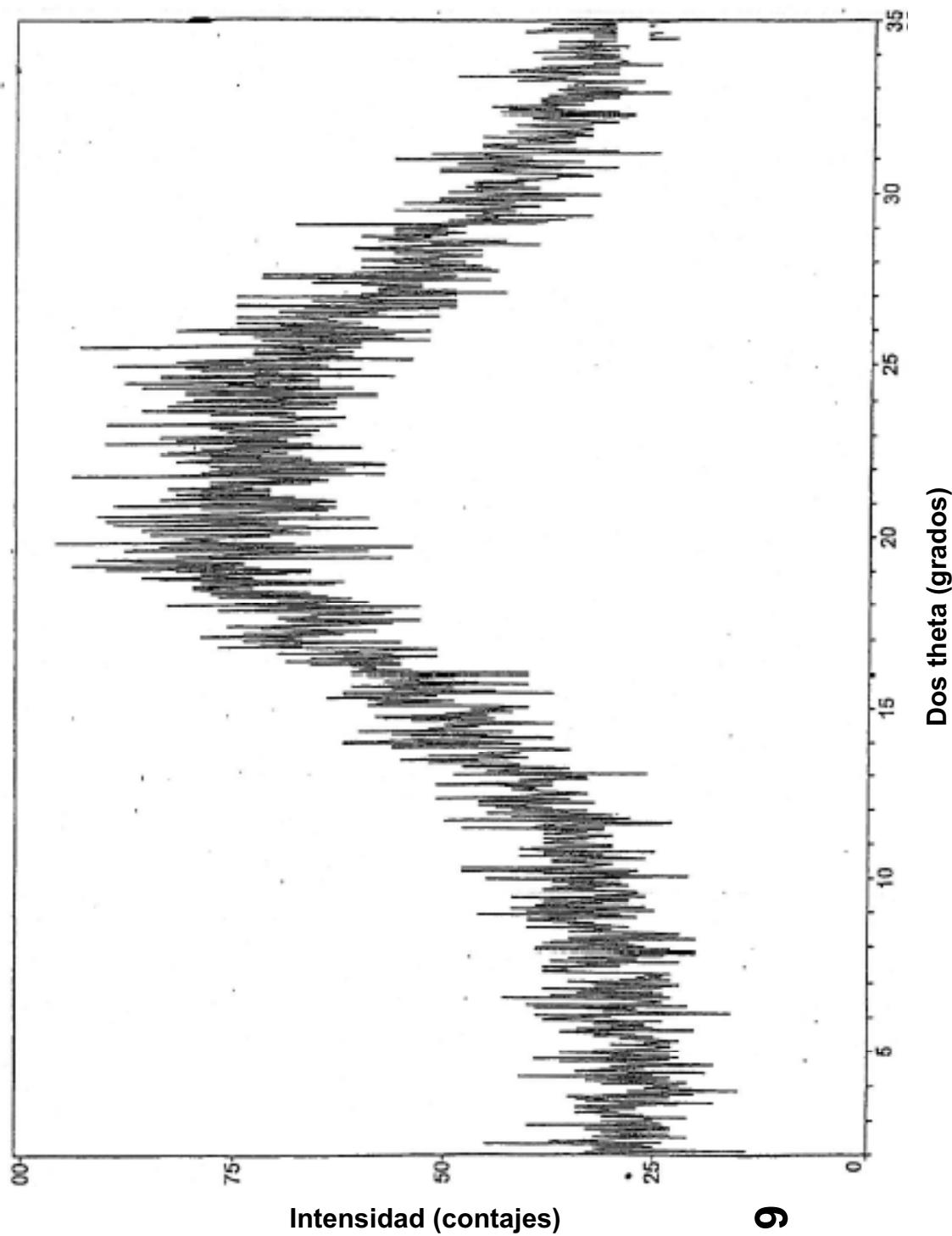


Figura 9

Bencenosulfonato amorfó

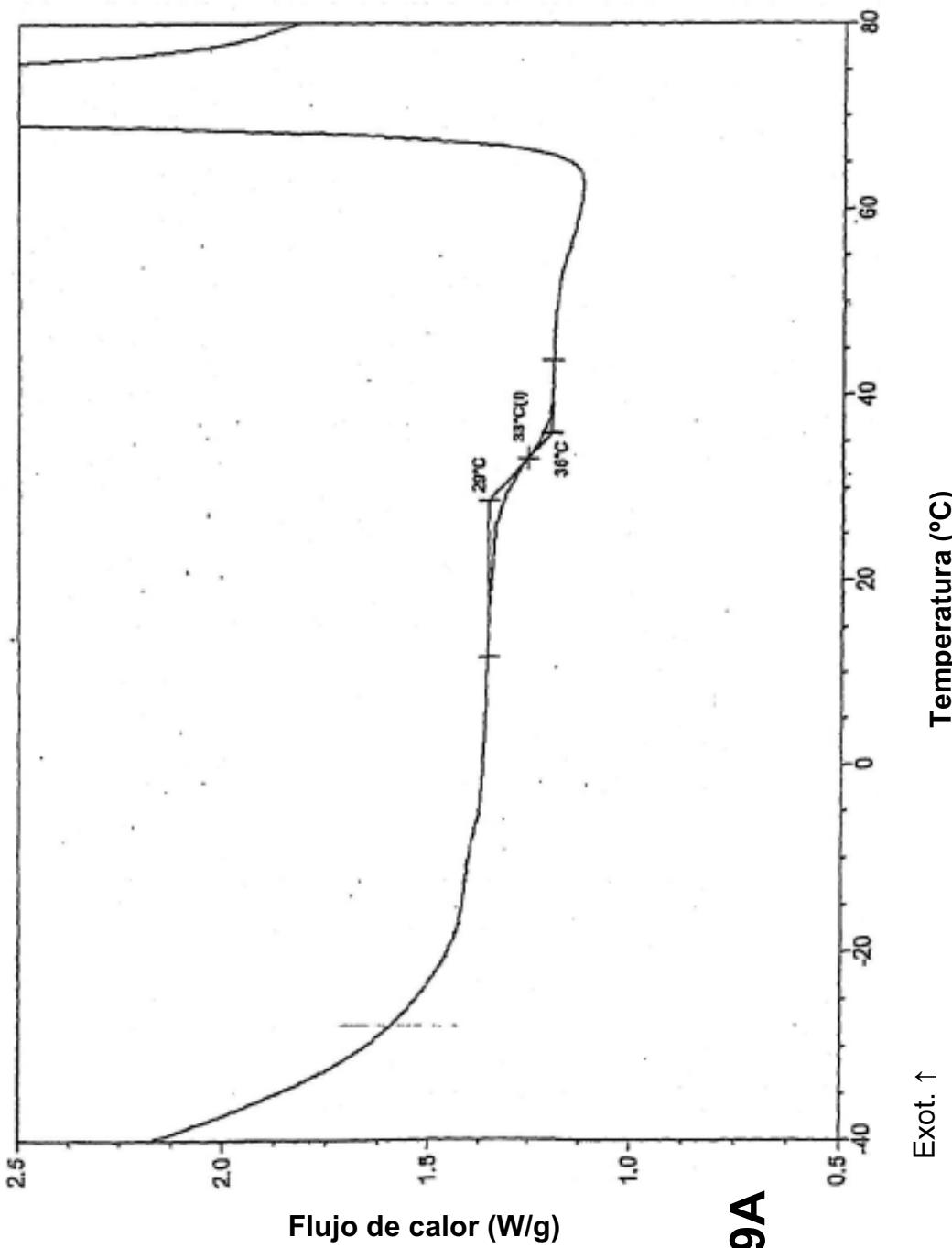


Figura 9A

Bencenosulfonato cristalino

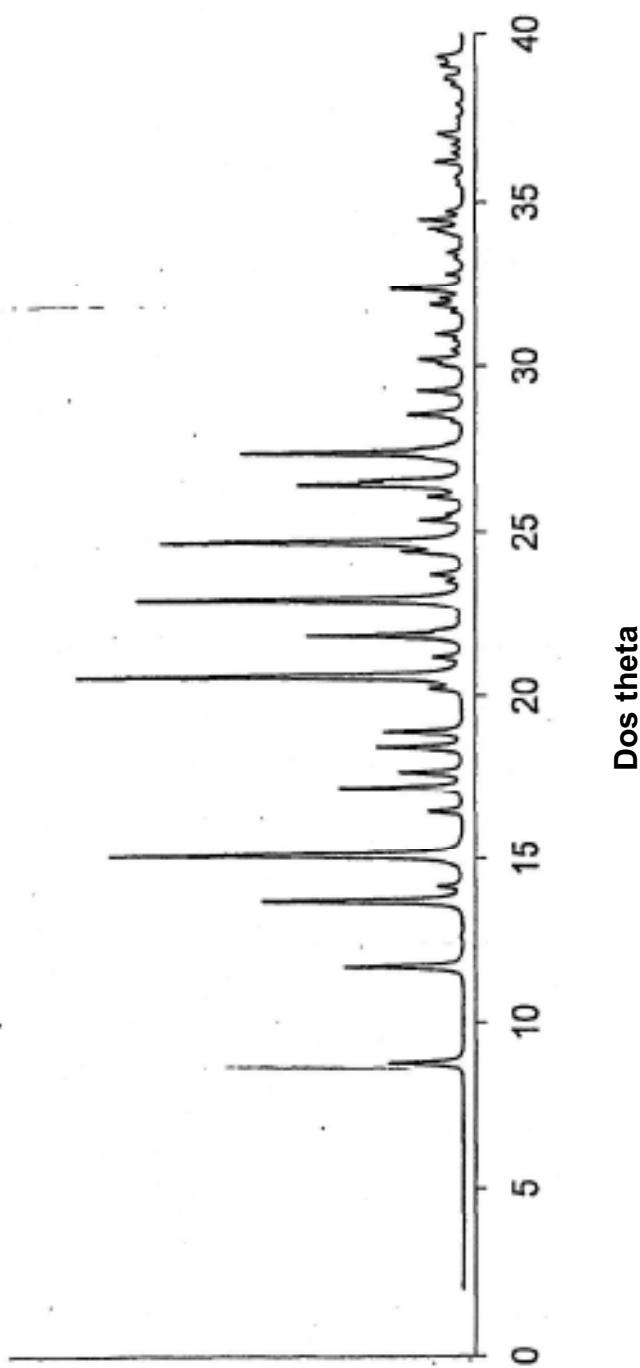


Figura 10

Bencenosulfonato cristalino

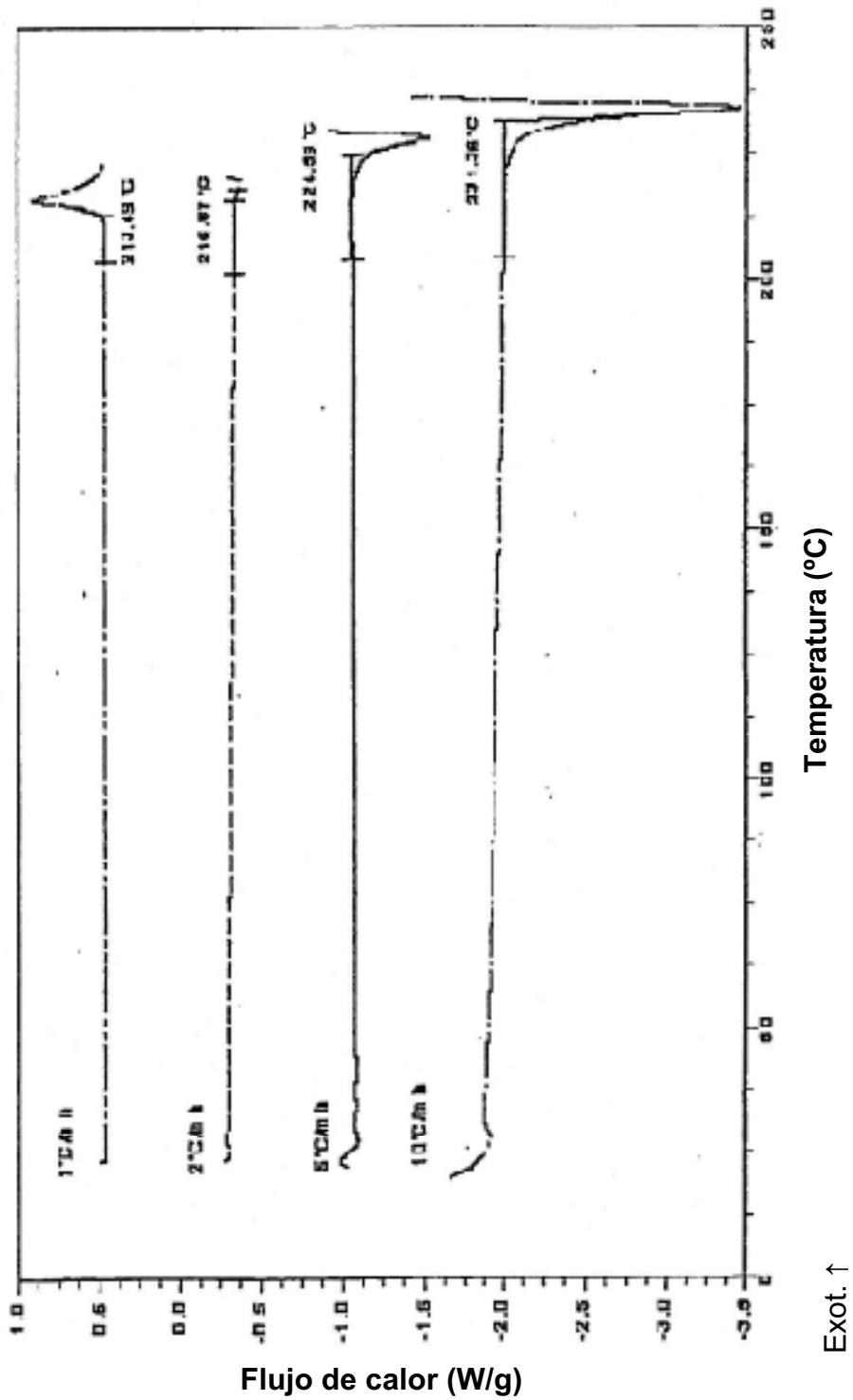


Figura 10A